

Aus der **Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Kardiologie**
Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Schieffer

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

Einflüsse der nasalen Ventilationstherapie bei Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen und Herzinsuffizienz auf die kardiale Funktion (LAHN) - eine Pilotstudie



Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von

Jessica Wagner (geboren in Karlsruhe / Baden-Württemberg)
Marburg, 2014

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 29.04.2014

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan:	Prof. Dr. med. Helmut Schäfer
Referent:	Prof. Dr. med. Peter Alter
Korreferent:	Prof. Dr. med. Karin Stiasny-Kolster

INHALTSVERZEICHNIS

I. Abkürzungsverzeichnis.....	- 5 -
II. Abbildungsverzeichnis.....	- 8 -
III. Zusammenfassung.....	- 10 -
IV. Summary.....	- 12 -
1. Einleitung.....	- 14 -
1.1 Herzinsuffizienz.....	- 14 -
1.1.1 Definition.....	- 14 -
1.1.2 Epidemiologie.....	- 14 -
1.1.3 Pathogenese.....	- 15 -
1.1.4 Klassifikation.....	- 17 -
1.1.5 Pathomechanismen.....	- 18 -
1.1.6 Diagnostik.....	- 24 -
1.1.6.1 Kardiale Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT).....	- 25 -
1.1.7 Therapie.....	- 27 -
1.2 Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS).....	- 31 -
1.2.1 Schlaf allgemein.....	- 31 -
1.2.2 Klassifikationen.....	- 33 -
1.2.3 Schlafbezogene Atmungsstörungen.....	- 35 -
1.2.3.1 Obstruktive Schlafapnoe.....	- 35 -
1.2.3.2 Zentrale Schlafapnoe.....	- 37 -
1.2.4 Diagnostik.....	- 41 -
1.2.5 Therapie.....	- 43 -
1.3 Herzinsuffizienz und schlafbezogene Atmungsstörungen..	- 45 -
2. Fragestellung.....	- 48 -
3. Materialien und Methoden.....	- 49 -
3.1 Studienablauf.....	- 49 -
3.2 Abbruch der Studienteilnahme.....	- 54 -
3.3 Datenerhebung der kardiorespiratorischen Parameter.....	- 54 -
3.3.1 Anthropometrische Daten.....	- 54 -
3.3.2 Anamnese und Untersuchung.....	- 55 -
3.3.3 Labor.....	- 55 -

3.3.4 Echokardiographie.....	- 57 -
3.3.5 Kardiale Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT)..	- 58 -
3.3.6 Wandspannung.....	- 60 -
3.3.7 Polysomnographie.....	- 63 -
3.4 Statistische Auswertung.....	- 67 -
4. Ergebnisse.....	- 68 -
4.1 Basischarakteristika.....	- 68 -
4.2 Kardiale Parameter zum Einschlusszeitpunkt.....	- 71 -
4.3 Schlafmedizinische Parameter zum Einschlusszeitpunkt...	- 73 -
4.4 Änderung der kardialen Parameter zum Kontrolluntersuchungszeitpunkt.....	- 76 -
4.5 Änderung der schlafmedizinischen Parameter zum Kontrolluntersuchungszeitpunkt.....	- 82 -
5. Diskussion.....	- 86 -
5.1 Limitationen der Studie.....	- 93 -
V. Anhang.....	- 95 -
a) Polysomnographien aller Studienteilnehmer.....	- 95 -
b) Patienteninformation.....	- 119 -
c) Patienteneinverständniserklärung.....	- 121 -
d) Patientenprotokollbogen.....	- 122 -
VI. Literaturverzeichnis.....	- 130 -
VII. Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	- 135 -
VIII. Danksagung.....	- 136 -

I. Abkürzungsverzeichnis

AASM	amerikanische Gesellschaft für Schlafmedizin (American Association of Sleep Medicine)
ACE	angiotensin converting enzyme
ADH	antidiuretisches Hormon
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
AI	Apnoe-Index
ANP	atriales natriuretisches Peptid
AT-Antagonisten	Angiotensin-Antagonisten
BMI	Body-Mass-Index
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie (Cardiac Resynchronization Therapy)
CSAS	zentrale schlafbezogene Atmungsstörung
CT	Computertomographie
DCM	dilatative Kardiomyopathie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
EDD	enddiastolischer Diameter
EDV	enddiastolisches Volumen
EEG	Elektroenzephalogramm
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
ESC	europäische Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology)
ESD	endsystolischer Diameter
ESV	endsystolisches Volumen

GA	Gesamtapnoen
GAHI	Gesamt-Apnoe-Hypopnoe-Index
HTX	Herztransplantation
Hyp	Hypopnoen
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ICM	ischämische Kardiomyopathie
ICSD	internationale Klassifikation der Schlafstörung (international classification of sleep disorders)
IS	interventrikuläres Septum
KHK	koronare Herzerkrankung
LA	linker Vorhof
LAHN	low ejection fraction, <u>a</u> pnoea/ <u>h</u> ypopnoea, <u>n</u> asal ventilation
LE	Late-Enhancement
LVEDP	linksventrikulärer endiastolischer Druck
LVESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
MM	Muskelmasse
MRT	Magnetresonanztomographie
nCPAP	nasal continuous positive airway pressure
NO	Stickstoffmonoxid
NREM	non rapid eye movement
ns	nicht signifikant
NYHA	New York Heart Association
OA	obstruktive Apnoe
OSAS	obstruktive schlafbezogene Atmungsstörung
PSG	Polysomnographie
RAA-System	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
REM	rapid eye movement
RR	Blutdruck
SBAS	schlafbezogene Atmungsstörung
TIB	time in bed
TST	totale Schlafzeit
WSP	Wandspannung

ZA

zentrale Apnoe

z. B.

zum Beispiel

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: NYHA-Klassifikation (Hoppe, Bohm et al. 2005)	17
Abbildung 2: Druck-Volumen-Belastung - myokardiale Hypertrophie (nach (Bruns 1999)).....	22
Abbildung 3: Herzinsuffizienz - Kompensationsmechanismen des Körpers im Frühstadium und im chronischen Stadium (nach (Bruns 1999))	23
Abbildung 4: Modifizierte Framingham-Kriterien (nach (Steinhubl, Williams et al. 2011)).....	24
Abbildung 5: Medikamentöse Therapieempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (nach (Karow and Lang 2011))	30
Abbildung 6: Beispiel eines Hypnogramms mit überwiegend zentraler Schlafapnoe	32
Abbildung 7: Schlafstörungen gemäß ICSD-2 (nach (Becker 2009))	33
Abbildung 8: Schlafbezogene Atmungsstörungen gemäß ICSD-2 (nach (Becker 2009)).....	34
Abbildung 9: Zentrale Schlafapnoesyndrome gemäß ICSD-2 (nach (Becker 2009))	37
Abbildung 10: Aufzeichnung einer Cheyne-Stokes-Atmung eines Studienteilnehmers	39
Abbildung 11: Diagnostische Kriterien der zentralen Schlafapnoe bei Cheyne-Stokes-Atmung gemäß ICSD-2 (nach (Becker 2009))	40
Abbildung 12: LAHN - Einschluss- und Ausschlusskriterien	50
Abbildung 13: Studienablauf	53
Abbildung 14: Ausschnitt echokardiographischer Normwerte (nach (Lang, Bierig et al. 2005))	58
Abbildung 15: Kontraktionszyklus eines herzinsuffizienten Studienteilnehmers	60
Abbildung 16: Polysomnographischer Kurzbericht eines Studienteilnehmers ...	65
Abbildung 17: Graphische Atmungsanalyse des obigen Studienteilnehmers im Rahmen der polysomnographischen Untersuchung.....	66
Abbildung 18: LAHN - Basischarakteristika.....	69
Abbildung 19: LAHN - Laborparameter zum Einschlusszeitpunkt.....	70
Abbildung 20: LAHN - Medikation zum Einschlusszeitpunkt	71
Abbildung 21: LAHN - Kardiale Messdaten zum Einschlusszeitpunkt	73
Abbildung 22: LAHN - Schlafmedizinische Messdaten zum Einschlusszeitpunkt	75

Abbildung 23: Entwicklung der Ejektionsfraktion in der Kontroll- und Therapiegruppe zum Einschluss- und Kontrolluntersuchungszeitpunkt	76
Abbildung 24: Entwicklung des enddiastolischen Volumens in der Kontroll- und Therapiegruppe zum Einschluss- und Kontrolluntersuchungszeitpunkt	77
Abbildung 25: Entwicklung des endsystolischen Volumens in der Kontroll- und Therapiegruppe zum Einschluss- und Kontrolluntersuchungszeitpunkt	78
Abbildung 26: Entwicklung der linksventrikulären enddiastolischen Wandspannung in der Kontroll- und Therapiegruppe zum Einschluss- und Kontrolluntersuchungszeitpunkt.....	79
Abbildung 27: Entwicklung der linksventrikulären endsystolischen Wandspannung in der Kontroll- und Therapiegruppe zum Einschluss- und Kontrolluntersuchungszeitpunkt.....	79
Abbildung 28: LAHN - Vergleich der kardialen Messdaten zum Einschluss- und Kontrolluntersuchungszeitpunkt bei ein- und zweiseitiger Testung.....	81
Abbildung 29: LAHN - Vergleich der schlafmedizinischen Messdaten zum Einschluss- und Kontrolluntersuchungszeitpunkt bei ein- und zweiseitiger Testung.....	85

III. Zusammenfassung

Die chronische Herzinsuffizienz gehört zu den häufigsten internistischen Krankheiten und trägt aufgrund ihrer hohen Prävalenz entscheidend zur Mortalität und Morbidität der Gesellschaft bei. Herzinsuffiziente Patienten sind gehäuft von schlafbezogenen Atmungsstörungen, in erster Linie von zentralen Schlafapnoen, betroffen. Schlafbezogene Atmungsstörungen gelten als Risikofaktoren, die zur Verschlechterung des Krankheitszustands und der Prognose führen.

Aus Voruntersuchungen ist bekannt, dass das Ausmaß der linksventrikulären Wandspannung für die Herzinsuffizienz und deren Prognose von entscheidender pathophysiologischer Bedeutung ist. Es ist anzunehmen, dass eine nasale Ventilationstherapie durch Erhöhung des intrathorakalen und -ösophagealen Drucks die linksventrikuläre Wandspannung reduziert und sich damit prognostisch günstig auswirkt.

Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel, einen etwaigen Effekt der nasalen Ventilationstherapie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und überwiegend zentraler Schlafapnoe auf die linksventrikuläre Funktion, das linksventrikuläre Volumen und die linksventrikuläre Wandspannung zu beurteilen.

Zudem soll untersucht werden, ob eine günstige Auswirkung auf die Prognose zu erwarten ist. Die Erfassung der kardialen Parameter erfolgte mittels Kardio-MRT, die Abschätzung der linksventrikulären Wandspannung wurde mittels dickwandigem Kugelmodell ermittelt.

Untersucht wurden 6 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, die eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von $\leq 45\%$ und einen AHI von ≥ 15 /h mit einem zentralen Anteil von über 50 % aufwiesen. Nach 1:1-Randomisierung behielt die Kontrollgruppe (n = 3) die medikamentöse leitliniengerechte Herzinsuffizienztherapie bei; die Behandlungsgruppe (n = 3) erhielt zusätzlich eine 12-wöchige nasale Ventilationstherapie (nCPAP). Eine Follow-up-Untersuchung erfolgte nach 3 Monaten, wobei die gleichen kardialen und polysomnographischen Routineparameter wie eingangs erhoben wurden.

Zum Einschlusszeitpunkt bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Vergleichsgruppen.

Die vorliegende Studie zeigt, dass eine nasale Ventilationstherapie sowohl eine signifikante Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion ($p = 0,0383$) als auch eine Reduktion des Apnoe-Hypopnoe-Index ($p = 0,021$) zur Folge hat. Es zeigte sich ein deutlicher Trend (ns) zur Reduktion der systolischen Wandspannung in der Therapiegruppe.

Neben dem enddiastolischen Volumen fand sich auch beim endsystolischen Volumen eine nichtsignifikante Verbesserung zugunsten der Therapiegruppe. Ebenso zeigte sich ein Trend (ns) zur Verbesserung der zentralen Schlafapnoen in der therapierten Gruppe.

Zusammenfassend zeigt sich, dass die nasale Ventilationstherapie bei herzinsuffizienten Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen sowohl einen positiven Effekt auf die kardiale Funktion als auch auf die schlafbezogenen Atmungsstörungen zu haben scheint. Basierend auf den hiesigen Daten einer Pilotstudie, könnte zukünftig die nasale Ventilation eine weitere therapeutische Option zur Behandlung der Herzinsuffizienz darstellen. Hierfür sind allerdings zunächst weitere prospektive Studien mit größeren Fallzahlen notwendig.

iv. Summary

Chronic heart failure is one of the most common diseases. Because of its high prevalence it contributes substantially to morbidity and mortality in Western countries.

Patients with chronic heart failure frequently exhibit sleep disordered breathing (SDB), predominantly central sleep apnoea (CSA). Sleep disordered breathing seems to be a crucial determinant leading to disease progression and worse prognosis.

In accordance to previous findings the extent of the left ventricular wall stress is of crucial pathophysiologic importance for chronic heart failure and its prognosis.

Continuous positive airway pressure ventilation (CPAP) is expected to increase the intrathoracic and oesophageal pressure and reduce left ventricular wall stress with favorable prognostic consequences.

The present study evaluates the efficacy of continuous positive airway pressure ventilation on left ventricular function, the left ventricular volume and left ventricular wall stress of patients with chronic heart failure and predominantly central sleep apnoea.

Furthermore, we examined if there is a beneficial effect on the prognosis.

Cardiac magnetic resonance (CMR) imaging was used to assess cardiac function, left ventricular wall stress was determined using a thick-walled sphere model.

We examined 6 patients with chronic heart failure characterized by a left ventricular ejection fraction $\leq 45\%$ and an apnoea/ hypopnoea index ≥ 15 with a central amount of about 50 %.

After 1:1 randomisation the control group (n = 3) received standard medical therapy solely, the treatment arm (n = 3) obtained additional nasal ventilation therapy (nCPAP).

After 3 months of follow-up we assessed similar cardiac and polysomnographic parameters as at time of enrolment.

The present LAHN (low ejection fraction, apnoea/ hypopnoea and nasal ventilation) study showed that CPAP therapy leads to a significant improvement of left ventricular ejection fraction ($p = 0,0383$) as well as a reduction of the apnoea/ hypopnoea index ($p = 0,021$). It shows an obvious tendency to reduction of increased systolic wall stress in the treatment arm.

In addition to reduced enddiastolic volume a not significant improvement of the endsystolic volume was found in the treatment arm (ns), too. Similarly, a trend of improved central sleep apnoea was found shown in the treatment group (ns). In summary it was shown that nasal ventilation therapy (CPAP) has beneficial effects on cardiac function and preexisting sleep disordered breathing in patients with chronic heart.

Based on these data nasal ventilation therapy should be envisaged as future therapeutic target in addition to standard heart failure treatment.

Due to the small number of patients in the present study, further larger prospective studies are required before CPAP therapy can be recommended routinely in these patients.

1. Einleitung

1.1 Herzinsuffizienz

1.1.1 Definition

Die chronische Herzinsuffizienz gehört zu den wichtigsten Erkrankungen der westlichen Welt mit erheblichen soziokulturellen und ökonomischen Folgen. Die Anzahl herzinsuffizienter Patienten wird allein in Europa auf über 10 Millionen geschätzt. Weitere 10 Millionen weisen bereits eine Herzmuskelschwäche auf, wenngleich noch ohne Symptome (Hoppe, Bohm et al. 2005). Aufgrund der hohen Prävalenz trägt sie in entscheidendem Ausmaß zu Morbidität und Mortalität der Gesellschaft bei (Hoppe, Bohm et al. 2005).

Trotz besserer Behandlungsstrategien sowie großer Fortschritte in Diagnostik und Technik bleibt die Prognose der Herzinsuffizienz ungünstig. Ein großer Anteil der erkrankten Patienten verstirbt immer noch innerhalb von vier Jahren nach Diagnosestellung (Dickstein, Cohen-Solal et al. 2008). Als Todesursache liegt der plötzliche Herztod, meist infolge maligner Rhythmusstörungen, mit ca. 40 % vor dem myokardialen Pumpversagen mit 30 % (Arasteh K. 2009).

Definitionsgemäß beschreibt die Diagnose „Herzinsuffizienz“ ein komplexes klinisches Syndrom unterschiedlicher kardialer Ätiologie, das durch spezifische Symptome wie Dyspnoe und Müdigkeit und festgelegte internistische Untersuchungsbefunde (Ödeme, Rasselgeräusche) charakterisiert ist (Hunt, Abraham et al. 2005; Herold 2007). Es beschreibt das Unvermögen des Herzens bei normalen Druckverhältnissen, ausreichend Blut bzw. Sauerstoff in die Peripherie zu transportieren, um den Bedürfnissen des Körpers und der Organe gerecht zu werden.

1.1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz und Inzidenz der Herzinsuffizienz sind altersabhängig, d.h. abhängig von der Grunderkrankung. Die Prävalenz der koronaren Herzerkrankung steigt mit zunehmendem Alter. Während im Alter zwischen 45 - 55 Jahren weniger als 1 % der Bevölkerung an einer Herzinsuffizienz leidet,

sind es zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr bereits 2 – 5 %. Bei über 75-Jährigen steigt die Prävalenz drastisch an, sodass im Alter von über 80 Jahren die Erkrankungshäufigkeit schon bei 10 – 20 % liegt. Der demographische Wandel und die damit verbundene fortschreitende Änderung der Altersverteilung führen dazu, dass genau dieser Teil der Population weiter zunehmen wird. Aller Voraussicht nach wird die Anzahl der Herzinsuffizienten weiter ansteigen (Hunt, Abraham et al. 2005; Dickstein, Cohen-Solal et al. 2008; Alter and Rupp 2011). Sie stellt bereits jetzt den häufigsten Grund einer stationären Krankenhausaufnahme dar, und ihr wird ein immer größer werdendes medizinisches und soziales Interesse zuteil werden, sodass zukünftig auch ökonomische Gesichtspunkte eine noch größere Rolle spielen dürften (Hunt, Abraham et al. 2005). Männer sind wegen der höheren Prävalenz der koronaren Herzerkrankung in jüngeren Jahren mit einem Geschlechtsverhältnis von ca. 1,5:1 häufiger als gleichaltrige Frauen betroffen. Bei den Älteren besteht dieser Geschlechtsunterschied nicht mehr (Dickstein, Cohen-Solal et al. 2008). Im höheren Lebensalter nimmt besonders bei Frauen der Anteil einer diastolischen Herzinsuffizienz zu und macht bei älteren Patienten mehr als 30 %, bei Patientinnen mehr als 40 % aus (Hoppe, Bohm et al. 2005).

Dies führt dazu, dass die Herzinsuffizienz in den letzten Jahren in der Todesursachenstatistik Deutschlands des statistischen Bundesamtes immer weiter nach vorne rückt. In der Statistik von 2006 erscheint die Herzinsuffizienz noch vor Erkrankungen wie Brust-, Lungen- oder Darmkrebs auf Platz drei. Bei Frauen rückt die Herzinsuffizienz unter die häufigsten Todesursachen sogar an die zweite Stelle (Laribi, Aouba et al. 2012).

1.1.3 Pathogenese

Einer chronischen Herzinsuffizienz können vielerlei Ursachen zugrunde liegen. Eine Störung der rechtsventrikulären Funktion tritt im Rahmen von Lungenerkrankungen, wie der pulmonalen Hypertonie (Cor pulmonale), oder Herzklappenfehlern auf. Häufig ist die Rechtsherzinsuffizienz jedoch auch Folge einer fortgeschrittenen Linksherzinsuffizienz mit Stauung der Lungenstrombahn (Dickstein, Cohen-Solal et al. 2008). Zu den Symptomen der

Rechtsherzinsuffizienz gehören Ödeme oder sichtbare Venenzeichnungen beispielsweise im Bereich der Halsvenen, die durch eine Rückstauung in den großen Kreislauf verursacht werden.

Bei 80 – 90 % der herzinsuffizienten Patienten liegt eine linksventrikuläre Funktionsstörung vor. Die häufigste Ursache einer linksventrikulären Dysfunktion in westlichen Ländern ist nach wie vor mit 70 % die koronare Herzerkrankung (KHK), die oftmals von einer arteriellen Hypertonie begleitet ist (Hoppe, Bohm et al. 2005; Hunt, Abraham et al. 2005; Dickstein, Cohen-Solal et al. 2008). Den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zufolge tragen auch mit jeweils 10 % Herzklappenerkrankungen und Kardiomyopathien (zu 30 % genetisch bedingt) ihren Teil dazu bei (Hunt, Abraham et al. 2005; Dickstein, Cohen-Solal et al. 2008). Das Leitsymptom der Linksherzinsuffizienz ist die Atemnot (Dyspnoe), die anfangs nur unter Belastung (Belastungsdyspnoe), im fortgeschrittenen Stadium auch in Ruhe (Ruhedyspnoe) und nachts (paroxysmale nächtliche Dyspnoe) bei Flachlagerung auftritt. Eine aufrechte Position mit Einsatz der Atemhilfsmuskulatur (Orthopnoe) vermag diesen Zustand etwas Linderung zu verschaffen. Typisch für ein Versagen der linken Kammer ist das sogenannte Asthma cardiale, das sich durch anfallsartige nächtliche Atemnotattacken präsentiert, die von hartnäckigem Husten, Giemen und Brummen begleitet sind. Patienten klagen zudem über Leistungsminderung, Müdigkeit und Schwächegefühl. Ein häufiges Symptom bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz und in unserer Arbeit von besonderem Interesse sind nächtliche Atmungsstörungen, häufig in Form von Cheyne-Stokes-Atmungen, die durch ein periodisches An- und Abschwollen der Atemtiefe und des Abstands der einzelnen Atemzüge voneinander charakterisiert sind.

Gemeinsam sind beiden Formen der Herzinsuffizienz Symptome wie das häufige nächtliche Wasserlassen (Nykturie), Palpitationen und Schwindel als Folge der Hypotonie. Pleuraergüsse treten aufgrund des größeren negativen intrapleuralen Drucks häufiger rechts als links auf und sind perkutorisch festzustellen (Hunt, Abraham et al. 2005; Herold 2007; Dickstein, Cohen-Solal et al. 2008; Arasteh K. 2009).

Nach dem zeitlichen Verlauf der Entwicklung differenziert man eine akute von einer chronischen Herzinsuffizienz.

Die akute Herzinsuffizienz geht mit einer sehr schnellen Verschlechterung der Pumpfunktion einher. Der Allgemeinzustand des Patienten verschlimmert sich dementsprechend rapide, wie es bei einem ausgedehntem Myokardinfarkt, einem Lungenödem im Rahmen einer Kammertachykardie oder einem kardiogenen Schock der Fall sein kann.

Im Gegensatz dazu entwickelt sich die chronische Herzinsuffizienz über einen Zeitraum von Monaten bis Jahren. Auslöser können hier eine langjährige Hypertonie oder eine dilatative Kardiomyopathie sein. Der Organismus hat dabei die Möglichkeit, sich durch entsprechende Kompensationsmechanismen so weit wie möglich anzupassen, sei es durch eine Hypertrophie des linken Ventrikels oder einer Flüssigkeitsrestriktion im Körper. Trotz allem besteht immer die Gefahr, dass eine solche kompensierte chronische Herzinsuffizienz dekomensieren kann, was mit einer stationären Krankenhauseinweisung verbunden ist (Herold 2007; Dickstein, Cohen-Solal et al. 2008).

1.1.4 Klassifikation

Die bekannteste und am häufigsten gebräuchliche Klassifikation ist die Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach den subjektiven Beschwerden des Patienten: die Klassifikation der New York Heart Association (NYHA). Diese funktionelle Einteilung der Herzinsuffizienz hat sich im klinischen Alltag als sehr nützlich herausgestellt und wird routinemäßig bei den meisten randomisierten klinischen Studien erhoben (Dickstein, Cohen-Solal et al. 2008).

NYHA-Stadium	Subjektive Beschwerden bei HI
I	Beschwerdefreiheit, normale körperliche Belastbarkeit
II	Beschwerden bei <u>stärkerer</u> körperlicher Belastung
III	Beschwerden schon bei <u>leichter</u> körperlicher Belastung
IV	Beschwerden in <u>Ruhe</u>

Abbildung 1: NYHA-Klassifikation (Hoppe, Böhm et al. 2005)

1.1.5 Pathomechanismen

Der Körper besitzt viele Kompensationsmechanismen, mit denen er versucht, ein ausreichendes Herzzeitvolumen aufrechtzuerhalten. Dabei spielen vor allem der Sympathikus, das Renin-Angiotension-Aldosteron-System, ADH und der Frank-Starling-Mechanismus eine Rolle. Eine Herzinsuffizienz äußert sich durch eine eingeschränkte myokardiale Pumpfunktion mit Abfall des Blutdrucks und des Herzminutenvolumens. Daraus resultieren ein inadäquater Blutdruck mit einer peripheren Minderdurchblutung der lebenswichtigen Organe (Vorwärtsversagen, forward failure) und eine Stauung des venösen Blutes mit Ödemen (Rückwärtsversagen, backward failure) (Hoppe, Bohm et al. 2005; Herold 2007).

Im Vergleich zu Gesunden kann der insuffiziente Herzmuskel ein bestimmtes Schlagvolumen nur noch bei erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Drücken (LVEDP) fördern (Hoppe, Bohm et al. 2005; Herold 2007) - eine Folge des Frank-Starling-Mechanismus, einer Kraft-Spannungs-Beziehung, die durch Vorlast (Preload = enddiastolischer Füllungsdruck) und Nachlast (Afterload = peripherer arterieller Widerstand) moduliert wird und die Effizienz der myokardialen Pumpkraft (Kontraktilität) entscheidend beeinflusst. Beim insuffizienten Herzen kommt es aufgrund der Rechtsverschiebung der Kraft-Spannungs-Beziehung zu einer Verminderung des kardialen Outputs (Arasteh K. 2009). Barorezeptoren des Körpers leiten eine Aktivierung von Neurohormonen ein, um dieser Kreislaufdepression entgegenzuwirken. Dies erfolgt über eine Abschwächung der inhibitorischen Impulse, mit denen die Barorezeptoren das neurohormonale System regulieren.

Dazu zählt die Freisetzung von Katecholaminen, im Speziellen Noradrenalin, die eine Steigerung der Sympathikusaktivität bewirken. Dies führt anfangs zu einer gewünschten Steigerung der Herzfrequenz, Kontraktionskraft und über die peripheren Gefäße zu einer erhöhten Nachlast (Koehler, Apelt et al. 2012; Arasteh K. 2009). Doch mit zunehmender Herzinsuffizienz korreliert der ansteigende Plasma-Noradrenalinspiegel mit einer Prognoseverschlechterung (Koehler, Penzel et al. 2002; Koehler, Reinke et al. 2011; Arasteh K. 2009). Gleichzeitig kommt es zu einer Verminderung der Betarezeptoren am Herzen (Down-Regulation) und einer veränderten adrenergen Signalübermittlung durch

vermehrte inhibitorische Regulatorproteine in der Adenylat-Zyklase (Arasteh K. 2009) - ein Versuch des Körpers sich der ständigen Überregulation zu entziehen. Dadurch wirken zum einen die Katecholamine am Herzen immer weniger inotrop, zum anderen kommt es durch eine Steigerung des Arteriolentonus zu einer Erhöhung des peripheren Widerstandes und damit der Nachlast, wodurch das Herz kontraproduktiv gegen zusätzlichen Druck arbeiten muss.

Eine zusätzliche Nachlaststeigerung erfahren Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen. Wiederholende Desaturationen während des Schlafes gehen mit einer Aktivierung des Sympathikus einher. Infolgedessen kommt es zu einer gesteigerten Herzfrequenz, die hauptsächlich für einen erhöhten arteriellen Blutdruck verantwortlich ist (Koehler, Apelt et al. 2012; Koehler, Penzel et al. 2002; Koehler, Reinke et al. 2011).

Weiterhin fördern intrarenale Barorezeptoren unter Einschaltung des sympathischen Nervensystems die Reninfreisetzung aus dem juxtaglomerulären Apparat der Nieren und damit eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, kurz RAAS, welches maßgeblich an der Regulierung des Blutdrucks mitwirkt. Diese Hormonkaskade beginnt mit Renin, das bei niedrigem Blutdruck, Salzangel oder adrenerger Stimulation ausgeschüttet wird. Es wandelt Angiotensinogen in Angiotensin I um, das durch das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) in Angiotensin II, dem Schlüsselhormon des RAAS, umgewandelt wird (Hoppe, Böhm et al. 2005; Herold 2007). Angiotensin II gehört zu den stärksten Vasopressoren des Körpers und bewirkt über eine Freisetzung von Aldosteron und dem antidiuretischen Hormon (ADH, Vasopressin) eine Natrium- und Wasserretention (Hunt, Abraham et al. 2005; Arasteh K. 2009). Weiterhin vermindert es den renalen Blutfluss und die glomeruläre Filtrationsrate, ist neben Aldosteron an der Myokard- und Gefäßhypertrophie beteiligt sowie an der Abschwächung des Barorezeptorreflexes mit Steigerung des Sympathikotonus. Dies führt allerdings auch zu einem verminderten Gehalt an NO (Stickstoffmonoxid) an den Gefäßendothelien, was eine ausreichende Dilatation verhindert (Hunt, Abraham et al. 2005; Arasteh K. 2009). Dies bringt

eine erneute inadäquate Steigerung der Vor- und Nachlast und damit eine weitere Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit sich.

Das erwähnte antidiuretische Hormon (ADH, Vasopressin) wird dazu auch über zentrale Mechanismen aus dem Hinterlappen der Hypophyse (Neurohypophyse) freigesetzt. Auslöser sind hierfür Volumenmangel oder eine bestehende Hyperosmolarität. Es sorgt für eine direkte Vasokonstriktion und eine Wasserrückresorption über die Sammelrohre der Niere. Eine weitere Volumenüberladung wirkt sich jedoch negativ auf einen insuffizienten Herzmuskel aus (Arasteh K. 2009).

Es ist festzustellen, dass die anfangs zunächst noch hilfreichen neuroendokrinen Kompensationsmechanismen im weiteren Verlauf die hämodynamische Situation der Herzinsuffizienz verschlechtern und somit zu einem Circulus vitiosus führen (Herold 2007).

Endogene Antagonisten, wie das natriuretische Peptidsystem mit seinen vasodilatatorisch und diuretisch wirksamen Hormonen ANP (atrialess natriuretisches Peptid), BNP (B-Typ natriuretisches Peptid) und NO (Stickstoffmonoxid) versuchen diesem Circulus vitiosus entgegenzuwirken. Sie sind bereits im Frühstadium der Herzinsuffizienz hoch aktiv und dienen als Herzinsuffizienzparameter zur Einschätzung des Schweregrads und der Prognose. Solange es zu einer vollständigen Antagonisierung der vasokonstriktorisch und flüssigkeitsretinierend wirkenden Systeme durch die natriuretischen Peptide kommt, bleibt die Herzinsuffizienz asymptomatisch. Sobald dies aber deren Kapazität übersteigt und die Wirkung nicht mehr komplett kompensiert werden kann, kommt es zur Entwicklung der typischen Herzinsuffizienzsymptomatik.

Eine wichtige Bedeutung in der Entwicklung der Herzinsuffizienz kommt dem ventrikulären Remodelling zu. Nach einer initialen Schädigung, hervorgerufen durch Druck- und Volumenbelastung sowie Gewebeverlust, kommt es kompensatorisch innerhalb von Wochen und Monaten zu molekularen, proteinbiochemischen und zellulären Veränderungen des Herzmuskels mit resultierender Dilatation und Hypertrophie des geschädigten Ventrikels (Hoppe, Bohm et al. 2005; Herold 2007).

Die erhöhte Druckbelastung des Herzens führt zu einer Zunahme der Muskelfaserdicke. Zudem kommt es bei einer Hypertrophie auf zellulärer Ebene zu einer gesteigerten Kollagensynthese mit folglich erhöhter Kammersteifigkeit. Zusätzlich bringt eine Relaxationsstörung des Myokards in der frühen Diastole eine weitere Erhöhung des enddiastolischen Drucks in den Kammern mit sich (Arasteh K. 2009).

Zur Differenzierung der myokardialen Hypertrophie zieht man die Art der Belastung in Betracht. Man unterscheidet eine exzentrische Hypertrophie (mit Dilatation) durch Volumenüberlastungen von einer konzentrischen Hypertrophie (ohne Dilatation), die durch Druckbelastungen entsteht. Erstere entwickelt sich bei Klappeninsuffizienzen und führt durch die vermehrte Volumenbelastung zu einer Anhebung der diastolischen Wandspannung mit resultierender Dilatation des Ventrikels bei gleichbleibender oder leicht vergrößerter Ventrikelstärke. Im Gegensatz dazu tritt die konzentrische Hypertrophie bei erhöhtem Blutdruck oder Klappenstenosen auf und hat eine Zunahme der myokardialen Wanddicke bei gleichbleibendem oder sogar abnehmendem intrakavitärem Durchmesser zur Folge. Überschreitet die kompensatorische Myokardhypertrophie das kritische Herzgewicht von 500 g entwickelt sich eine relative Koronarinsuffizienz mit einer Abnahme der Leistungsfähigkeit des Herzens (Linzbach 1976). Dazu kommt eine Gefügedilatation, die über einen dehnungsinduzierten programmierten Zelltod (Apoptose) zu einer weiteren Dilatation führt (Hoppe, Bohm et al. 2005; Herold 2007).

Ein erhöhter enddiastolischer Druck, ein höherer myokardialer Sauerstoffbedarf und eine Einschränkung der Koronarreserve führen über ein Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und –bedarf zu subendokardialen Ischämien, die wiederum das Myokard schädigen (Arasteh K. 2009).

Alle Kompensationsmechanismen sind in ihrer Wirkungsweise begrenzt und führen letztendlich selbst zu einer Senkung des Herzzeitvolumens und Minderung der Kontraktionskraft (Herold 2007; Alter, Rupp et al. 2008; Alter, Wagner et al. 2013).

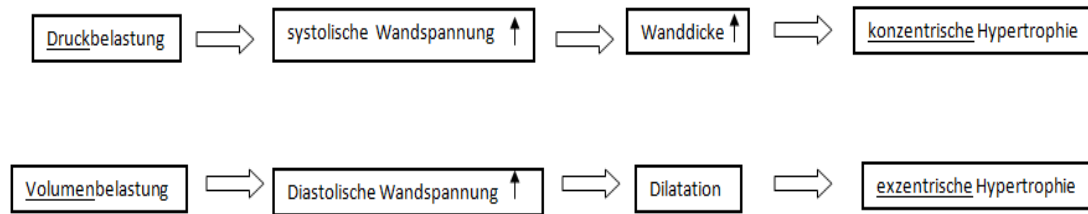


Abbildung 2: Druck-Volumen-Belastung - myokardiale Hypertrophie (nach (Bruns 1999))

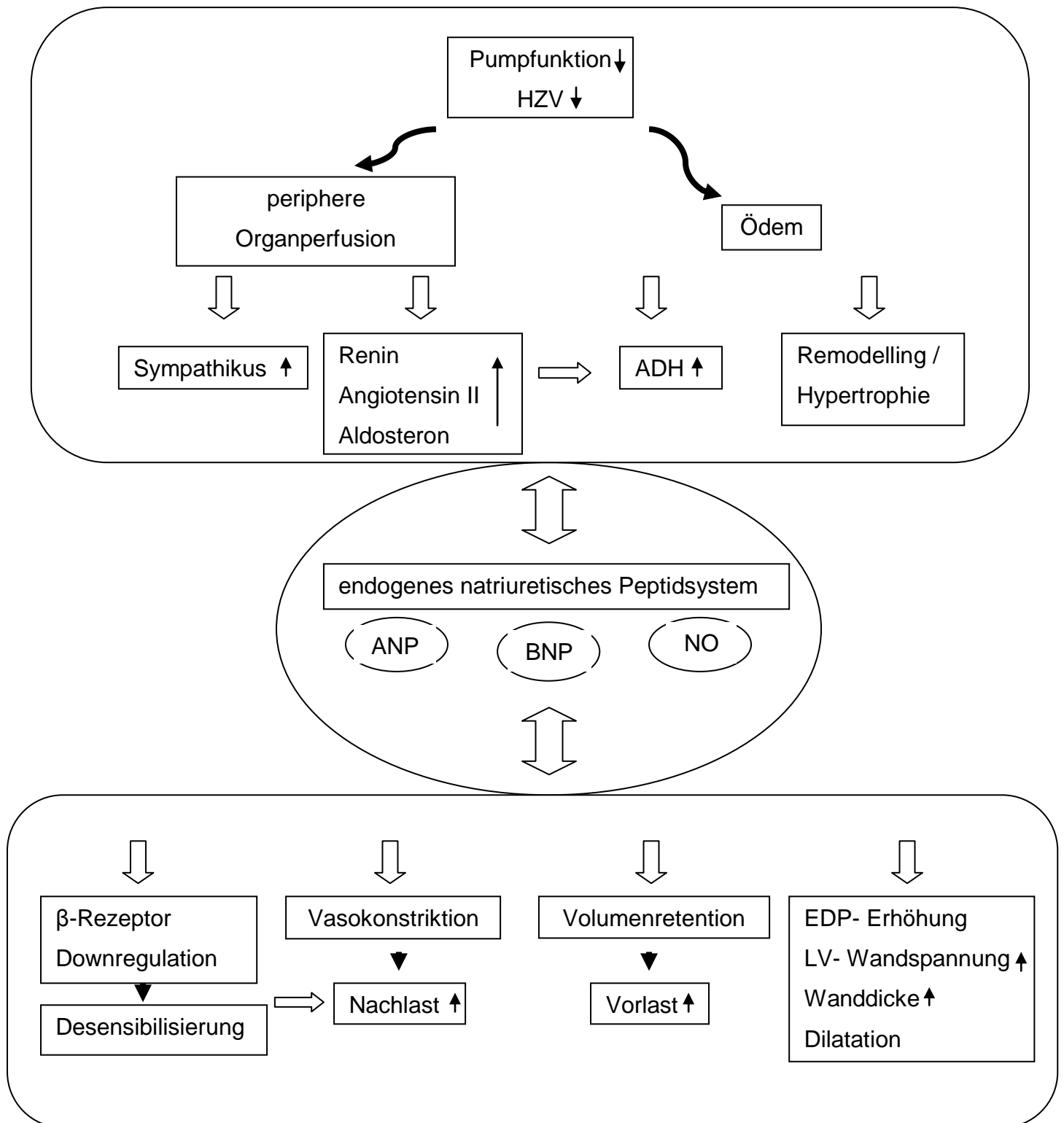


Abbildung 3: Herzinsuffizienz - Kompensationsmechanismen des Körpers im Frühstadium und im chronischen Stadium (nach (Bruns 1999))

1.1.6 Diagnostik

Um die Diagnose „Herzinsuffizienz“ zu stellen, bedarf es zum einen der typischen Symptomatik, die im Rahmen der im Jahre 1948 begonnenen Framingham-Studie zusammengefasst wurde (*siehe Abb. 4*), zum anderen entsprechender objektiver Befunde.

<u>Hauptkriterien</u>	<u>Nebenkriterien</u>
<ul style="list-style-type: none">• paroxysmale nächtliche Dyspnoe	<ul style="list-style-type: none">• beidseitige Beinödeme
<ul style="list-style-type: none">• Orthopnoe	<ul style="list-style-type: none">• nächtlicher Husten
<ul style="list-style-type: none">• erhöhter Jugularvenendruck	<ul style="list-style-type: none">• Dyspnoe bei normaler Anstrengung
<ul style="list-style-type: none">• feuchte pulmonale Rasselgeräusche	<ul style="list-style-type: none">• Hepatomegalie
<ul style="list-style-type: none">• dritter Herzton	<ul style="list-style-type: none">• Pleuraerguß
<ul style="list-style-type: none">• Herzvergrößerung im Röntgen	<ul style="list-style-type: none">• Tachykardie (> 120/min)
<ul style="list-style-type: none">• Lungenödem im Röntgen	<ul style="list-style-type: none">• Gewichtsverlust $\geq 4,5$ kg innerhalb von 5 Tagen
<ul style="list-style-type: none">• Gewichtsverlust $\geq 4,5$ kg innerhalb von 5 Tagen als Reaktion auf Therapie einer vermuteten Herzinsuffizienz	
Die Diagnose einer HI erfordert, dass entweder 2 Hauptkriterien oder 1 Haupt- und 2 Nebenkriterien erfüllt sind (und nicht durch eine andere Erkrankung erklärt werden können).	

Abbildung 4: Modifizierte Framingham-Kriterien (nach (Steinhubl, Williams et al. 2011))

Zur routinemäßigen Basisdiagnostik der Herzinsuffizienz gehört neben einer gründlichen internistischen Untersuchung ein 12-Kanal-EKG, um Grunderkrankungen (Myokardinfarkt, Myokarditis) oder Komplikationen (Rhythmusstörungen, Druck- / Volumenbelastung) aufzudecken. Weiterhin ist eine differenzierte Laboruntersuchung Standard (Hoppe, Bohm et al. 2005). Sie

kann unter anderem Hinweise zur Ursache der Herzinsuffizienz, zu drohenden Rhythmusstörungen oder Organinsuffizienzen liefern.

Zur bildgebenden Diagnostik zählen vor allem nichtinvasive Verfahren wie der Röntgenthorax in 2 Ebenen, die Echokardiographie und das Kardio-MRT oder – CT (Hunt, Abraham et al. 2005; Herold 2007; Dickstein, Cohen-Solal et al. 2008; Arasteh K. 2009).

Da für unsere Arbeit aufgrund seiner präzisen Erfassung der kardialen Parameter das Kardio-MRT von besonderer Relevanz war, möchte ich im Folgenden kurz darauf eingehen.

1.1.6.1 Kardiale Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT)

Die Kernspinuntersuchung des Herzens, kurz Kardio-MRT oder CMR (cardiac magnetic resonance) genannt, ist ein weiteres, neues Verfahren zur Diagnostik der Herzinsuffizienz, das in den vergangenen Jahrzehnten an immer größerer Beliebtheit und Wertigkeit gewonnen hat.

Es bietet gegenüber anderen bildgebenden Verfahren der Kardiologie, insbesondere Echokardiographie und Computertomographie, wesentliche Besonderheiten und Vorteile. Insbesondere können beliebige Schichten im Raum (Körper) akquiriert werden, so dass nicht, wie bspw. bei der Echokardiographie, nur kleine, die komplette Organdarstellung limitierende Schallfenster bestehen. Durch die freie Wahl der Bildebenen bietet sie zudem eine weitgehende Unabhängigkeit von der Anatomie des Patienten.

Die Methodik ist sehr robust, die Volumen- und Myokarderfassung sehr exakt und gut reproduzierbar.

Das Kardio-MRT ist ein dreidimensionales tomographisches Verfahren, welches durch hohe Auflösung in jeder beliebigen Schichtorientierung bei hoher Reproduzierbarkeit imponiert. Bei hoher zeitlicher und örtlicher Auflösung sind exakteste Messungen, vor allem zur Quantifizierung der linksventrikulären Funktionsparameter, möglich.

Außerdem ist das Kardio-MRT, ebenso wie das CT, als dreidimensionales Verfahren nicht auf geometrische Annahmen zur Berechnung der verschiedenen Parameter der linksventrikulären Funktion angewiesen. Es

werden ganze Volumina dargestellt, wodurch die genaue Herzform erfasst werden kann; im Gegensatz zu zweidimensionalen Verfahren, bspw. der 2D-Echokardiographie, denen sie somit überlegen ist. Die Begründung liegt darin, dass bei zweidimensionalen Untersuchungstechniken die Bestimmung der linksventrikulären Parameter auf Basis geometrischer Modelle erfolgen muss, sodass letztlich nur Näherungen möglich sind (Heuschmid, Kuttner et al. 2003; Heuschmid, Rothfuss et al. 2005; Mahnken, Gunther et al. 2004).

Bewegungsartefakte durch die Herzbewegung und die Atmung des Patienten werden durch kurze Untersuchungszeiten, optimale Sequenzen, EKG-Triggerung und Atemanhaltetechnik minimiert.

Dem Prinzip der Anwendung von Magnetfeldern in der Kernspintomographie, somit dem Zunutzemachen der physikalischen Eigenschaften der Protonen des menschlichen Körpers, ist es zu verdanken, dass der Patient keiner Strahlenbelastung ausgesetzt ist. Eine Diskriminierung von Myokard und Ventrikelvolumen ist mittels verschiedener Sequenzen auch ohne Kontrastmittel möglich.

Der Einsatz eines paramagnetischen Kontrastmittels, meist gadoliniumhaltig, ist bedeutsam, um die globale und regionale myokardiale Perfusion sowie Schädigung oder Narbenbildung zu visualisieren.

Das sogenannte „Late-Enhancement“ beruht auf der Tatsache, dass in Spätaufnahmen nach Kontrastmittelgabe das LE durch ein vergrößertes Kontrast-Verteilungsvolumen und ein verzögertes Auswaschverhalten, bspw. bei vergrößertem Interstitium (z. B. avitalen Myokards) oder erhöhter Wandspannung, entsteht, was zu einer verlängerten Anreicherung des Kontrastmittels in diesen Bereichen führt. Nekrotisches Gewebe erfährt somit eine Hyperintensität (Signalintensitätserhöhung) und lässt sich damit gut von vitalem Gewebe abgrenzen, das eine hypodense Isodensität aufweist (Alter, Rominger, Figiel et al. 2011; Zhang, Rominger, Figiel et al. 2011).

Sie stellt daher zurzeit den Goldstandard für die nichtinvasive Messung der links- und rechtsventrikulären Dimensionen, der Muskelmasse und der Funktion des Herzens dar, inklusive der Bestimmung des Herzminutenvolumens über Schlagvolumen und Herzfrequenz (Hombach, Merkle et al. 2011).

Des Weiteren bietet das Kardio-MRT ein Verfahren, um die globale und regionale myokardiale Perfusion sowie Schädigung oder Narbenbildung zu visualisieren (Alter, Rominger, Figiel et al. 2011; Zhang, Rominger, Figiel et al. 2011; Hombach, Merkle et al. 2011). Mit Hilfe des „Late-Enhancement-Phänomens“ ist es möglich, eine Aussage zur Ätiologie der Grundkrankheit zu machen, insbesondere lässt sich eine Differenzierung in ischämische und nichtischämische Kardiomyopathie vornehmen.

In Ergänzung zur Basisdiagnostik der Herzinsuffizienz sollte das Kardio-MRT somit frühzeitig eingesetzt werden, um zuverlässige Informationen über Alterationen von Struktur und Funktion des Herzens und deren Schweregrad zu erhalten.

Ausgeschlossen von Untersuchungen in einem MRT sind Patienten mit Herzschrittmachern bzw. implantierbaren Kardioverter-Defibrillatoren (ICD-Aggregate), welche in einem Magnetfeld mit Rhythmusstörungen, Funktionsverlust, Erwärmung und Lageveränderung reagieren können. Außerdem stellen fest implantierte Neurostimulatoren, Insulinpumpen, Metallsplinter im Auge, in der Nähe von Organen, Gefäßen oder Nerven sowie Zahnprothesen und Bypassgefäße mit magnetischer Halterung Kontraindikationen dar, da diese im Magnetfeld eine Dislokation erfahren oder zu lokaler Erwärmung führen können. Kein Hindernis für die Untersuchung sind Gelenkprothesen, Gefäß-Stents, künstliche Herzklappen und Drahtcerclagen (Heuschmid, Rothfuss et al. 2006; Mahnken, Gunther et al. 2006, Mahnken, Gunther et al. 2004).

1.1.7 Therapie

Zu den Behandlungszielen der Herzinsuffizienztherapie gehören primär die Senkung von Mortalität und Morbidität. Daneben gilt es die Lebensqualität des Patienten zu verbessern und eine weitere Progression der Erkrankung zu verhindern.

Grundsätzlich sind zunächst alle kausalen Therapieansätze zur Beseitigung einer Ursache der Herzinsuffizienz auszuschöpfen (Hoppe, Bohm et al. 2005). Dazu zählen medikamentöse Therapieformen bei Hypertonie oder

Stoffwechselerkrankungen, operative (z. B. Klappenersatz) oder katheterinterventionelle Behandlungen (z. B. koronare Herzerkrankung).

Wichtige Aspekte der konservativen, nicht-medikamentösen Therapie sind in erster Linie Allgemeinmaßnahmen zur Reduktion von kardiovaskulären Risikofaktoren und Verhaltensempfehlungen für den herzinsuffizienten Patienten. Diese beinhalten eine Gewichtsnormalisierung, eine begrenzte Kochsalzzufuhr, eine kaliumreiche Ernährung, eine limitierte Flüssigkeitszufuhr von 1 – 2 l/d, die besonderen Situationen (Erbrechen, Diarrhoe, Fieber) anzupassen ist, kein Alkoholgenuss, Nikotinverzicht und das Vermeiden von kardial ungünstig wirkenden Präparaten. Zudem ist ein moderates körperliches Ausdauertraining bei stabiler chronischer Herzinsuffizienz im Stadium I - III von Vorteil (Hoppe, Bohm et al. 2005; Herold 2007).

Nach den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) setzt sich die pharmakologische Therapie aus ACE-Hemmern bzw. AT-Antagonisten, Betablockern, Diuretika, Aldosteronantagonisten und Herzglykosiden zusammen (Hoppe, Bohm et al. 2005; Dickstein, Cohen-Solal et al. 2008). Die aktuelle stadiengerechte medikamentöse Therapieempfehlung für die Herzinsuffizienz der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) ist in *Abb. 5* ersichtlich. Durch ihren erwiesenen Mortalitäts- und Morbiditätsvorteil stellt sie die Basistherapie der herzinsuffizienten Patienten dar und wurde daher bei unserer Studienpopulation detailliert erfasst.

Als prognostisch günstig und lebensverlängernd gelten dabei ACE-Hemmer, AT-Antagonisten, Betablocker und Aldosteronantagonisten. Diuretika und Herzglykoside wirken symptomatisch unterstützend. Insgesamt bewirken sie eine Vor- und Nachlastsenkung des Herzens und damit eine Reduktion der ventrikulären Wandspannung.

Weitere Therapieoptionen stellen elektrophysiologische Verfahren dar. Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) ist ein Verfahren davon. Dabei wird bei herzinsuffizienten Patienten im Stadium III - IV durch Optimierung der myokardialen Kontraktionsabläufe mittels vorhofgesteuerter biventrikulärer Elektrostimulation (biventrikuläres Pacing) versucht, eine Synchronisation der ventrikulären Kontraktionen wiederherzustellen und damit die Pumpleistung des

Herzens und die Prognose zu verbessern (Hoppe, Bohm et al. 2005; Herold 2007).

Eine andere Möglichkeit ist die Implantation eines Kardioverter-Defibrillators (ICD). Er detektiert bedrohliche Rhythmusstörungen, die er durch eine Schockabgabe hoher Energie abzuwenden versucht. Er findet sekundärprophylaktisch Anwendung bei Patienten mit überlebtem plötzlichem Herztod durch Kammerflimmern oder primärprophylaktisch bei bestehenden lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen und vermag die Gesamtletalität deutlich zu senken (30 %) (Hoppe, Bohm et al. 2005; Herold 2007).

Medikamentöse Therapieempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) 2005
bei linksventrikulärer Dysfunktion (EF < 40 %)

	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ACE-Hemmer	indiziert	indiziert	indiziert	indiziert
β-Blocker (ohne ISA)	- nach Myokardinfarkt - bei Hypertonie	indiziert*	indiziert*	indiziert*
Thiazide	bei Hypertonie	bei Flüssigkeitsretention oder ehemals vorgelegener Flüssigkeitsretention	- indiziert – zur Potenzierung der Schleifendiuretika-Wirkung	- indiziert – zur Potenzierung der Schleifendiuretika-Wirkung
Schleifendiuretika	-	bei Flüssigkeitsretention oder ehemals vorgelegener Flüssigkeitsretention	indiziert	indiziert
Aldosteron-Antagonisten	nach Myokardinfarkt	nach Myokardinfarkt	indiziert	indiziert
AT₁-Rezeptor-Blocker	bei ACE-Hemmer-Intoleranz	bei ACE-Hemmer-Intoleranz	bei ACE-Hemmer-Intoleranz	bei ACE-Hemmer-Intoleranz
Herzglykoside	bei Tachyarrhythmie	- bei Tachyarrhythmie - bei persistierenden Symptomen unter ACE-Hemmer + Diuretika	indiziert **	indiziert **

* nur bei stabilen Patienten, langsam einschleichend unter engmaschiger Kontrolle

** mit niedrigem Serumspiegel

ISA = intrinsische sympathomimetische Aktivität

Abbildung 5: Medikamentöse Therapieempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (nach (Karow and Lang 2011))

1.2 Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS)

1.2.1 Schlaf allgemein

Schlaf ist ein Zustand äußerer Ruhe und gehört unumstritten zu den essentiellen Grundbedürfnissen des menschlichen Körpers. Er dient der physischen und psychischen Erholung, ohne die wir auf Dauer nicht überleben können.

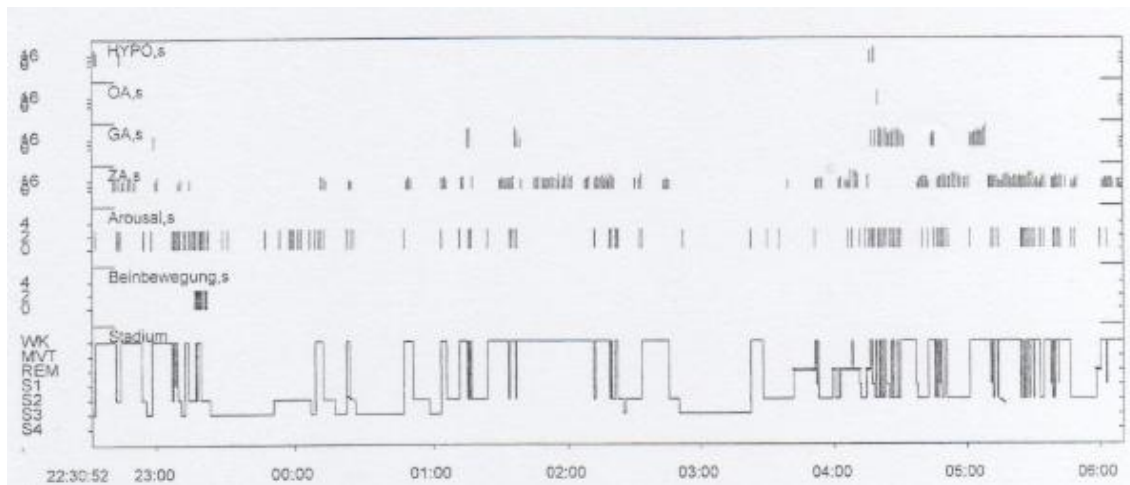
Grundsätzlich unterscheidet man den Wachzustand von 5 Schlafstadien.

Diese unterteilt man in einen NREM- (non rapid eye movement) und REM- (rapid eye movement) Schlaf.

Der NREM-Schlaf, auch als orthodoxer Schlaf bezeichnet, beinhaltet die ersten 4 Schlafstadien des Schlafrhythmus. Stadium 1 und 2 zählen zu den Leichtschlafphasen, Stadium 3 und 4 repräsentieren Phasen des Tiefschlafs, die durch niederfrequente δ -Wellen mit hohen Amplituden charakterisiert sind. Stadium 2 nimmt dabei mit über 50 % den überwiegenden Anteil des Gesamtschlafs ein. Die Aktivität der Muskulatur und des EEG nehmen von Stadium 1 bis 4 kontinuierlich ab. Er dient der physischen Regeneration.

Der darauf folgende REM-Schlaf, auch als Traumschlaf oder paradoxer Schlaf bekannt, zeichnet sich durch schnelle, richtungslose Bewegungen des Augapfels aus, die ihm den Namen verliehen. Er ist durch eine maximale Relaxation der quergestreiften Muskulatur und EEG-Mustern, wie sie normalerweise im Leichtschlaf zu finden sind, gekennzeichnet. Es kommt zu einer Aktivierung des vegetativen Nervensystems, das sich durch Erhöhung des Blutdrucks, der Atem- und Herzfrequenz, einer gesteigerten Magen-Darmmotilität und einer Ausschüttung von Adrenalin äußert. Er dient der geistigen Regeneration.

Die einzelnen Schlafstadien werden in einer charakteristischen Reihenfolge durchlaufen und dies mehrere Male pro Nacht (4 - 6 Mal). Ein Durchlauf wird als Schlafzyklus bezeichnet, der beim Menschen ca. 70 - 90 Minuten dauert. Die Aneinanderreihung aller Schlafzyklen einer Nacht wird in einem sogenannten Schlafprofil dargestellt. Dabei ist zu erkennen, dass im Laufe der Nacht der Anteil der Tiefschlafphasen abnimmt, die Dauer des REM-Schlafes und der Anteil der Leichtschlafphasen dagegen zunehmen (Herold 2007; Becker 2009).



Die nötige Schlafmenge, um sich ausgeruht zu fühlen, ist individuell unterschiedlich und folgt keiner Gesetzmäßigkeit. Studien zufolge liegt die durchschnittliche Schlafdauer eines Erwachsenen bei etwa 7 h pro Nacht (Becker 2009). Bekommt der Körper über einen längeren Zeitraum zu wenig Schlaf (chronischer Schlafmangel), hat dies weitreichende Auswirkungen. Reduzierte mentale und körperliche Leistungsfähigkeit, Konzentrations- und Aufmerksamkeitsdefizite, Koordinationsprobleme, Tagesschläfrigkeit (Hypersomnie), Antriebsmangel, Dysphorie, Appetitlosigkeit, gastrointestinale Beschwerden, Sehstörungen bis hin zur Erschöpfung sind die Folge. Dies kann zu Beeinträchtigungen der Gesundheit sowie der sozialen und beruflichen Leistungsfähigkeit führen. Nachweislich steigt darunter das Risiko für Straßenverkehrs- und Arbeitsunfälle, vor allem in monotonen Situationen (Becker 2009). Schlaf, Leistungsfähigkeit, Erholung, Wohlbefinden und soziale Aktivitäten unterliegen zyklischen Schwankungen, einer sogenannten zirkadianen Rhythmik, die dem Tag-Nacht-Rhythmus der Natur angepasst ist. In Dunkelphasen soll Schlaf und Erholung stattfinden, in Hellphasen optimale Leistungsfähigkeit gewährleistet sein. Gesteuert wird die „innere Uhr“ des Körpers durch in bestimmten Hirnarealen gelegene endogene Schrittmacher, sogenannte Oszillatoren, die die innere Zeitgebung über Photorezeptoren mit dem Hell-Dunkel-Wechsel der Umgebung synchronisieren. Weiterhin wird sie von der Körpertemperatur entscheidend beeinflusst. Hormone, wie beispielsweise das in der Epiphyse gebildete Melatonin, spielen in der

Regulierung des Schlaf-Wach-Rhythmus ebenso eine wichtige Rolle. Ein Zyklus dauert in der Regel 24 Stunden.

Substanzen wie Kaffee, Alkohol, Nikotin, Drogen oder bestimmte Medikamente interagieren mit einzelnen Systemen des Regelkreislaufes und greifen in schlafinduzierender oder –hemmender Weise in die zirkadiane Rhythmik ein (Becker 2009).

1.2.2 Klassifikationen

Schlafstörungen sind vielgestaltig und weit verbreitet (Becker 2009).

Nach der aktuellen internationalen Klassifikation der Schlafstörungen ICSD-2 unterscheidet man 6 Hauptkategorien mit zwei Zusatzkategorien:

<u>Schlafstörungen gemäß ICSD-2</u>	
I.	Insomnien
II.	Schlafbezogene Atmungsstörungen
III.	Hypersomnien zentralnervösen Ursprungs
IV.	Zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen
V.	Parasomnien
VI.	Schlafbezogene Bewegungsstörungen
VII.	Isolierte Symptome, Normvarianten, ungelöste Probleme
VIII.	Andere Schlafstörungen

Abbildung 7: Schlafstörungen gemäß ICSD-2 (nach (Becker 2009))

Bei der ICSD-2 handelt es sich um eine Neuauflage der Klassifikationsrichtlinien der American Academy of Sleep Medicine aus dem Jahr 2005, die erstmals 1990 veröffentlicht wurde. Sie beschreibt und klassifiziert Schlaf- und Aufwachstörungen und basiert auf klassischen schlafmedizinischen Diagnosekriterien (Becker 2009).

Für unsere Arbeit war in erster Linie Kategorie II (Schlafbezogene Atmungsstörungen) von besonderem Interesse, da gehäuft herzinsuffiziente

Patienten von schlafbezogenen Atmungsstörungen, insbesondere den zentralen Schlafapnoesyndromen, betroffen sind. Kategorie II beinhaltet nach Muster und zugrunde liegenden Pathomechanismen der Atmungsstörung fünf diagnostische Kategorien, der insgesamt 14 Erkrankungen zugewiesen werden.

II. Schlafbezogene Atmungsstörungen (ICSD-2)	
Zentrale Schlafapnoesyndrome (ZSAS)	
1. primäre zentrale Schlafapnoe 2. bei Cheyne-Stokes-Atmung 3. bei höhenbedingter periodischer Atmung 4. bei anderer körperlicher Erkrankung (internistisch, neurologisch) 5. durch Medikamenten-, Drogen- oder Substanzenmissbrauch 6. primäre Schlafapnoe im Säuglingsalter	
Obstruktive Schlafapnoesyndrome (OSAS)	
7. obstruktive Schlafapnoe, Erwachsene 8. obstruktive Schlafapnoe, Kinder	
Schlafbezogene Hypoventilations- / Hypoxämiesyndrome	
9. idiopathische, schlafbezogene, nicht-obstruktive, alveoläre Hypoventilation 10. kongenitales, zentrales alveoläre Hypoventilationssyndrom	
Schlafbezogene Hypoventilation / Hypoxämie durch körperliche Erkrankungen	
11. bei parenchymaler oder vaskulärer Lungenerkrankung 12. bei Obstruktion der unteren Atemwege 13. bei neuromuskulären oder Brustwanderkrankungen	
Andere schlafbezogene Atmungsstörungen	
14. unspezifisches Schlafapnoesyndrom	

Abbildung 8: Schlafbezogene Atmungsstörungen gemäß ICSD-2 (nach (Becker 2009))

1.2.3 Schlafbezogene Atmungsstörungen

Charakteristika der schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) sind Apnoen und Hypopnoen mit oder ohne pharyngeale Obstruktion und Hypoventilationen. Sie gehen, je nach Art der vorliegenden Atmungsstörung, mit Hypoxämien, Hyperkapnien und Azidosen einher.

Als Apnoe wird ein Atemstillstand im Schlaf von > 10 s bezeichnet. Als pathologisch gelten mehr als fünf apnoeische Phasen pro Stunde. Behandlungsbedürftige Schlafstörungen liegen in der Regel bei einem AHI > 15 /h vor.

Eine Hypopnoe ist definiert als eine Verminderung des Atemstroms über Mund und Nase um wenigstens 50 % oder eine Verminderung des Atemstroms geringeren Ausmaßes, jedoch mit einem Abfall der O₂-Sättigung von > 4 % oder dem Auftreten einer Weckreaktion (Arousal).

Ursächlich kommen zentralnervöse und neuromuskuläre Fehlfunktionen in Betracht, die zu einer gestörten zentralen Atmungsregulation und einem veränderten Tonus der Muskulatur der oberen Atemwege führen.

Grundsätzlich unterscheidet man schlafbezogene Atmungsstörungen, denen eine Obstruktion der oberen Atemwege zugrunde liegt, von denen ohne Obstruktion. Die SBAS mit Obstruktion der oberen Atemwege werden eingeteilt in solche mit partieller Obstruktion (obstruktives Schnarchen) und solche mit totaler Obstruktion (obstruktives Schlafapnoesyndrom). Dagegen zählt man zu den SBAS ohne Obstruktion die zentrale Schlafapnoe und die sekundären Hypoventilationen (Herold 2007; Becker 2009).

1.2.3.1 Obstruktive Schlafapnoe

Die obstruktive Schlafapnoe gilt mit ≥ 90 % als häufigste diagnostizierte Schlafatmungsstörung.

Ein verminderter Tonus der Pharynxmuskulatur verursacht ein Kollabieren der Schlundmuskulatur des Oro- und Nasopharynx, wodurch es zum Sistieren des Atemflusses durch Mund und Nase kommt. Die Atmungsanstrengungen von Thorax- und Zwerchfellmuskulatur bleiben dabei erhalten, jedoch ohne Effekt.

Mit zunehmender Bradykardie und Hyperkapnie steigt der Atemantrieb, und die Atemmuskulatur versucht mit heftigen Exkursionen wieder eine Ventilation zu erreichen. Dabei erwacht der Patient (Arousal), wenngleich er dies oft nicht wahrnimmt, und es kommt zu einer Öffnung der oberen Atemwege unter lautem Schnarchgeräusch. Vegetativ führt dies zu einem kurzfristigen Herzfrequenzanstieg mit reaktiver Hyperventilation (Schäfer 1996; Herold 2007; Arasteh K. 2009).

Epidemiologisch sind Männer häufiger von einer OSAS betroffen als Frauen (Young, Palta et al. 1993; Herold 2007; Becker 2009). In der Wisconsin-Studie findet sich eine OSAS mit klinischer Symptomatik bei 2 % aller Frauen und 4 % aller Männer im Alter von 30 - 60 Jahren (Young, Shahar et al. 2002; Herold 2007; Becker 2009). Die Inzidenz steigt zwischen dem 35. und 65. Lebensjahr an (Young, Shahar et al. 2002; Becker 2009). Bei Patienten mit Herz-Kreislaufkrankungen ist die Prävalenz 2 – 3-fach höher im Vergleich zur Normalbevölkerung (Becker 2009). Als prädisponierend gelten Faktoren wie Adipositas, eine Hypothyreose, kraniofasziale Besonderheiten wie Makroglossie oder Retrognathie, Tonsillenhyperplasien, Nasenpolypen, Nasenseptumdeviationen, Akromegalie, Schlafmittel- / Drogenkonsum oder der Genuss von Alkohol und Nikotin (Herold 2007; Becker 2009).

Die Erkrankung ist geprägt von nächtlichen Atemaussetzern, Sauerstoffentsättigungen des Blutes und daraus resultierenden Arousals. Rezidivierende Schlafunterbrechungen mit einem Schlafdefizit sind die Folge, die zu den Leitsymptomen der obstruktiven Schlafapnoe führen: lautes, unregelmäßiges Schnarchen, Tagesmüdigkeit mit Einschlafneigung, vor allem bei monotonen Arbeiten, Konzentrationsstörungen, Stimmungsschwankungen und Reizbarkeit. Nebebefundlich werden auch Palpitationen, Nykturie, Nachtschweiß, Enuresis, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit und Potenzstörungen registriert (Becker 2009).

Neben einer unmittelbaren Beeinträchtigung der Lebensqualität stellt die obstruktive Schlafapnoe langfristig einen Risikofaktor für das Auftreten weiterer Erkrankungen wie einer arteriellen und pulmonalen Hypertonie, einer

Herzinsuffizienz und einem Schlaganfall dar. Weiterhin ist die OSAS assoziiert mit der koronaren Herzkrankheit (→ Myokardinfarkt), mit Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern, ventrikulären Tachykardien und Extrasystolien (→ plötzlicher Herztod) (Schafer, Koehler et al. 1995; Schäfer 1996; Koehler, Becker et al. 2003; Becker 2009). Schließlich haben Patienten mit einer OSA eine 3 - 7-fach erhöhte Unfallwahrscheinlichkeit im Straßenverkehr (Herold 2007; Becker 2009). Aber nicht nur Autounfälle können die Folge sein, auch Arbeitsunfälle und Unfälle im Haushalt und Freizeit gehören dazu und tragen wesentlich zur Kostensteigerung im Gesundheitswesen bei (Herold 2007). Der diagnostische Hauptbefund ist der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI). Er gibt das Verhältnis von Apnoen zu Hypopnoen pro Stunde an.

Diagnostiziert wird die OSAS entsprechend der ICSD-2 bei einem AHI > 15 /h Schlafzeit oder einem AHI > 5 /h, bei dem zusätzlich OSA-charakteristische klinische Symptome vorliegen (Becker 2009).

1.2.3.2 Zentrale Schlafapnoe

Die für unsere Arbeit weit wichtigere zentrale Schlafapnoe ist auf eine Störung des zentralen Atemantriebs zurückzuführen (Arasteh K. 2009). Man differenziert dabei folgende Formen:

Zentrale Schlafapnoesyndrome (ICSD-2)
primäre zentrale Schlafapnoe
zentrale Schlafapnoe bei Cheyne-Stokes-Atmung
zentrale Schlafapnoe bei höhenbedingter periodischer Atmung
zentrale Schlafapnoe bei anderer körperlicher Erkrankung (nicht Cheyne-Stokes)
zentrale Schlafapnoe durch Medikamenten-, Drogen- und Substanzenmissbrauch

Abbildung 9: Zentrale Schlafapnoesyndrome gemäß ICSD-2 (nach (Becker 2009))

Sie unterscheidet sich von der beschriebenen obstruktiven Schlafapnoe durch ein vollständiges Sistieren des Atemflusses und der thorakalen und diaphragmalen Atemanstrengung trotz offener Atemwege.

Definitionsgemäß spricht man von einem zentralen Schlafapnoesyndrom, wenn der Anteil der zentralen Apnoen im Vergleich zu obstruktiven Ereignissen während des Schlafes mehr als 50 % beträgt.

Die bedeutendste Form der zentralen Schlafatmungsstörung ist die der Cheyne-Stokes-Atmung. Das Cheyne-Stokes-Atmungsmuster ist charakterisiert durch ein typisches periodisches Crescendo- / Decrescendomuster der Atmungsaktivität mit repetitiven zentralen Apnoen und Hypopnoen.

Sie tritt in erster Linie bei Patienten mit Herzinsuffizienz auf, kann aber auch bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz, Apoplexie und Opioidintoxikation vorkommen (Bradley, Logan et al. 2005; Becker 2009).

Zentrale Schlafapnoen mit Cheyne-Stokes-Atmungsmuster sind bei bis zu 40 % der herzinsuffizienten Patienten beschrieben (Javaheri, Parker et al. 1998). Je schwerer die Herzinsuffizienz, desto häufiger findet sich eine zentrale Schlafatmungsstörung und desto ausgeprägter ist der Befund. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (Becker 2009).

Herzinsuffiziente Patienten weisen ein vermindertes Herz-Minuten-Volumen auf, was eine verlängerte Kreislaufzeit mit sich bringt.

Pathophysiologisch ist zudem eine veränderte Ansprechbarkeit der Chemorezeptoren des Atemzentrums auf den arteriellen CO₂- und O₂-Partialdruck von Bedeutung (Narkiewicz, van de Borne et al. 1998; Narkiewicz, van de Borne et al. 1998).

Infolge der verlängerten Kreislaufzeit und der reduzierten Chemosensitivität kommt es im Schlaf verspätet zu einer durch die Hypoxie induzierten Sympathikusaktivierung (Narkiewicz, Kato et al. 1999). Diese bewirkt eine Erhöhung der Chemosensitivität mit reaktiver, überschießender Hyperventilation, Tachykardie und nachfolgender Hypokapnie (Koehler, Apelt et al. 2012; Koehler, Penzel et al. 2002; Koehler, Reinke et al. 2011; Narkiewicz, van de Borne et al. 1998). Da der arterielle CO₂-Partialdruck als stärkster

Atemreiz gilt, kommt es unter einer Hypokapnie zu einer reduzierten Atemzugtiefe und Atemfrequenz (Hypoventilation) oder einer vollständigen Unterbrechung des Atemantriebs (Apnoe). Die konsekutive Hypoxie und Hyperkapnie führen zu einer erneuten Sympathikusaktivierung (Koehler, Apelt et al. 2012; Koehler, Penzel et al. 2002; Koehler, Reinke et al. 2011; Narkiewicz, van de Borne et al. 1998; Narkiewicz, Kato et al. 1999). Ein Circulus vitiosus entsteht. Es ergibt sich daraus das typische spindelförmige Bild einer Cheyne-Stokes-Atmung.

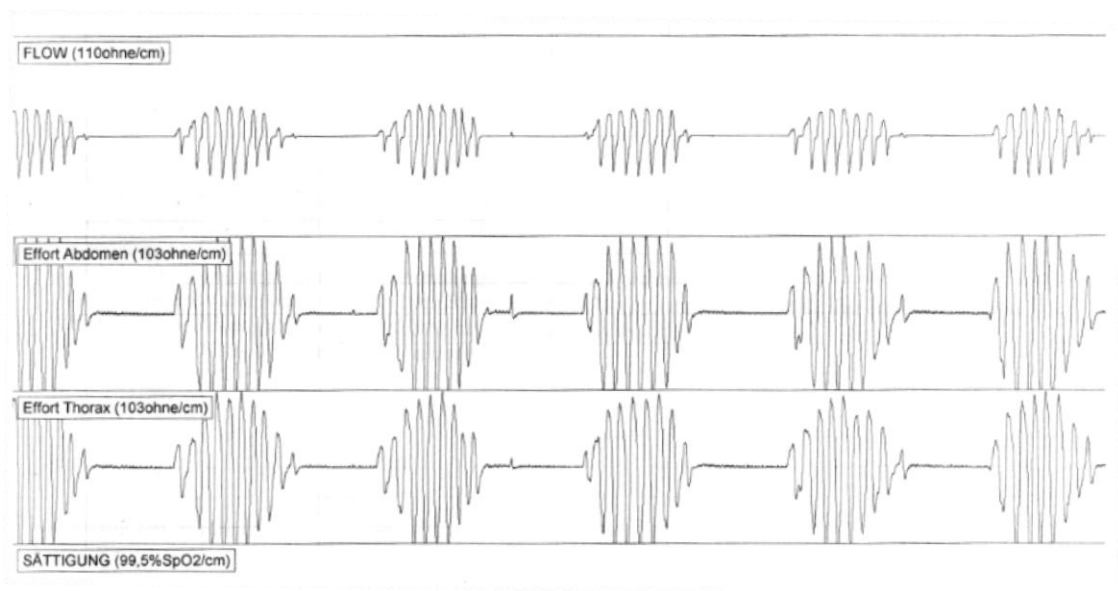


Abbildung 10: Aufzeichnung einer Cheyne-Stokes-Atmung eines Studienteilnehmers

Das wechselhafte Auftreten von Hypopnoe, Apnoe und reaktiver Hyperventilation führt zu Weckreaktionen (Arousals) und damit unweigerlich zu einer Schlaffragmentierung.

Die Beschwerden sind weitgehend identisch mit denen obstruktiver Schlafapnoiker, wobei jedoch weniger über Tagesmüdigkeit geklagt oder über Schnarchen berichtet wird. Vielmehr leiden die Patienten unter Durchschlafstörungen durch wiederholte Weckreaktionen, die zusätzlich von Atemnot und Kopfschmerzen begleitet sind. Sympathikusinduzierte, kardiovaskuläre Reaktionen wie Herzfrequenzanstieg, Herzrhythmusstörungen und Blutdruckanstieg während des Schlafs bergen vor allem für

herzinsuffiziente Patienten ein großes Risiko (Koehler, Apelt et al. 2012; Koehler, Penzel et al. 2002; Koehler, Reinke et al. 2011; Becker 2009).

Die zentrale Schlafapnoe bei Cheyne-Stokes-Atmung wird gemäß der ICSD-2 diagnostiziert, wenn neben den erwähnten Symptomen und dem Pausieren von Atemfluss und -anstrengung drei aufeinanderfolgende Zyklen fünf oder mehr zentrale Apnoen und Hypopnoen je Stunde Schlafzeit aufweisen oder eine zyklische Crescendo- und Decrescendo-Änderung der Atmungsamplitude mindestens 10 Minuten vorliegt (Becker 2009).

Diagnostische Kriterien der zentralen Schlafapnoe bei Cheyne-Stokes-Atmung (ICSD-2)
--

Beschwerden (optional)

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- ausgeprägte Tagesschläfrigkeit- häufiges Aufwachen bzw. insomnische Beschwerden- Aufwachen mit Kurzatmigkeit |
|--|

Polysomnographie

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">- fünf oder mehr zentrale Apnoen und Hypopnoen je Stunde Schlafzeit in 3 aufeinanderfolgenden Zyklen- Crescendo- / Decrescendomuster der Atmungsamplitude mindestens 10 min |
|--|

Differentialdiagnosen

Die Krankheit lässt sich <u>nicht</u> durch eine andere Schlafstörung, internistische oder neurologische Erkrankung oder den Gebrauch von Medikamenten, Drogen oder Substanzen erklären

Abbildung 11: Diagnostische Kriterien der zentralen Schlafapnoe bei Cheyne-Stokes-Atmung gemäß ICSD-2 (nach (Becker 2009))

Bei herzinsuffizienten Patienten liegt häufig eine Kombination beider schlafbezogener Atmungsstörungen (gemischtförmige Schlafapnoe) vor. Diese beginnen mit einer zentralen Apnoe und enden mit dem Arousal einer obstruktiven Apnoe (Arasteh K. 2009).

Ob obstruktiv oder zentral, schlafbezogene Atmungsstörungen sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert (Javaheri, Parker et al. 1998; Becker 2009).

Eine frühzeitige Erkennung und adäquate Behandlung der schlafbezogenen Atmungsstörungen ist daher äußerst wichtig.

1.2.4 Diagnostik

Zunächst bedarf es einer ausführlichen Anamnese zur Erfassung der Beschwerden des Patienten. Hierbei können Angaben wie vermehrte Tagesschläfrigkeit, morgendliche Abgeschlagenheit mit dumpfen Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, ein unruhiger Schlaf, lautes, unregelmäßiges Schnarchen, Libido- und Potenzstörungen, Adipositas, Hypertonie, überwiegend nächtliche Herzrhythmusstörungen und eine Beobachtung nächtlicher Atempausen durch den Bettpartner bereits im Vorfeld einen Hinweis auf eine eventuell bestehende schlafbezogene Atmungsstörung liefern (Gami, Howard et al. 2005; Becker 2009). Die Anamnese sollte neben der Krankheitsvorgeschichte auch Fragen zu Arbeits- und Schlafgewohnheiten, zum Tagesablauf und zur Ernährung beinhalten und auch die psychische Verfassung des Patienten berücksichtigen. Zusätzlich sind Medikamente, Genussmittel, Drogenkonsum und komorbide Erkrankungen zu eruieren (Becker 2009).

Zur Standardisierung stehen verschiedene Fragebögen, beispielsweise die Epworth Sleepiness Scale, zur Verfügung (Becker 2009). Der Kurzfragebogen dient als Screeninginstrument zur Erfassung der subjektiv erlebten Tagesschläfrigkeit, indem die Wahrscheinlichkeit für das Einschlafen in acht typischen Alltagssituationen (nach dem Essen, in Gegenwart anderer Personen, im Straßenverkehr...) erfragt wird.

Im Anschluss sollte eine gründliche klinische Untersuchung erfolgen. Eine Abklärung seitens der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie und der Hals-Nasen-Ohren-Kunde sind für die weitere Therapieempfehlung bedeutsam. Ihr Schwerpunkt liegt auf der Abklärung kraniofaszialer Deformitäten und anatomischer Auffälligkeiten, wie z. B. Vergrößerung der Rachenmandeln (Tonsillenhyperplasie), Veränderungen der Nasenscheidewand (Nasenseptumdeviation) oder Aufbißstörungen (Retrognathie). Aufgrund der häufigen Vergesellschaftung mit kardiopulmonalen Erkrankungen werden

weiterhin eine Lungenfunktionsuntersuchung, Blutgasuntersuchung, ein EKG, Langzeit-EKG und eine Blutdruckmessung durchgeführt.

Wird durch Anamnese und klinischer Untersuchung der Verdacht auf eine schlafbezogene Atmungsstörungen bestätigt, empfiehlt sich eine genauere Untersuchung im Schlaflabor.

Das Grundinstrument und die Referenzmethode der schlafmedizinischen Diagnostik ist die Polysomnographie (PSG). Sie dient der Beurteilung der kardiorespiratorischen Situation sowie des Schlafes. Nach den Empfehlungen der amerikanischen Gesellschaft für Schlafmedizin (AASM) umfasst die Polysomnographie Untersuchungen mittels Elektroenzephalogramm (EEG), Elektrookulogramm (EOG), Elektromyogramm (EMG), Induktionsplethysmographie, Pulsoxymeter, Nasenmaske, EKG und Mikrofon. Hiermit können Aussagen über Atemfluss, Atemfrequenz, Schnarchgeräusche, Blutsauerstoffsättigung, Herzfrequenz, Körperlage, abdominalen sowie thorakalen Atembewegungen und der einzelnen Schlafstadien getroffen werden. Weiterhin werden Augenbewegungen, Hirnfunktionen und Beinmuskulaturaktivität registriert und das Schlafverhalten auf Video synchronisiert aufgezeichnet (Videometrie).

Zur Polysomnographie werden Patienten stationär aufgenommen und idealerweise in zwei aufeinanderfolgenden Nächten gemessen.

Mit der überwachten Polysomnographie ist es möglich, Schlafstörungen gemäß ICSD-2 zu bewerten und quantitativ mit einem Schweregrad anzugeben. Sie vermag als einziges Verfahren zwischen obstruktiven und zentralen Schlafereignissen zu unterscheiden und von anderen Schlafstörungen abzugrenzen.

Zusätzliche Möglichkeiten zur Ermittlung der Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistung bieten außer den gängigen Fragebögen verschiedene neuropsychologische Testverfahren wie z. B. der Multiple Sleep Latency Test (MSLT), bei dem der Patient die Aufgabe erhält, einzuschlafen, und die Zeit bis zum Einschlafen (Schlaflatenz) gemessen wird (Becker 2009).

1.2.5 Therapie

Die Therapie der schlafbezogenen Atmungsstörungen orientiert sich am Schweregrad, an der Form, der klinischen Symptomatik des Patienten und zusätzlich vorbestehenden Erkrankungen (Becker 2009).

Bei milden Formen der Schlafapnoe ($AHI < 15$ /h) sind oft schon allgemeine Therapiemaßnahmen zur Verhaltensmodifikation wirksam (Gewichtsreduktion, Verzicht auf abendlichen Alkohol- oder Koffeingenuß, Nikotinabstinenz, u. w.) (Bruns 1999; Dickstein, Cohen-Solal et al. 2008).

Mittelgradige Schlafatmungsstörungen ($AHI > 15$ /h) sind bekanntlich mit einer Prognoseverschlechterung verbunden (8-Jahresmortalitätsrate unbehandelt bis 40 % (Herold 2007; Becker 2009)) und bedürfen deswegen einer spezifischen Therapie (Arasteh K. 2009). Als Methode erster Wahl gilt hierbei die nasale Ventilationstherapie mit Überdruck (nCPAP, „nasal continuous positive airway pressure“). Sie stellt ein System dar, bei dem durch ein Gebläse über ein Schlauchsystem und eine Nasenmaske ein positiver Überdruck unter Spontanatmung eingestellt wird. Das Prinzip dieser Therapie beruht auf dem Entgegenwirken des Kollaps im oberen Rachenbereich während des gesamten Atmungszykluses. Durch die kontinuierliche nächtliche Überdruckbeatmung kann eine sogenannte „pneumatische Schienung des hypotonen Pharynx“ erreicht werden (Arzt, Schulz et al. 2005; Arzt and Bradley 2006; Herold 2007). Die genaue Einstellung erfolgt unter stationären Bedingungen im Schlaflabor. Dabei wird der Beatmungsdruck schrittweise bis zu der Stufe erhöht, bei der gerade noch Apnoeereignisse unterdrückt werden. Ziel einer optimalen Einstellung ist ein $AHI < 5$ /h Schlafzeit mit einem Sauerstoffsättigungsniveau über 90 %. Ein ausreichender Erfolg ist eine AHI- Reduktion um 75 % (Becker 2009).

Für die Beseitigung jeglicher Form von Atmungsstörungen gibt es kein effektiveres Verfahren (Becker 2009). Nachgewiesenermaßen beseitigt die CPAP-Beatmung nicht nur Atmungsstörungen per se, sondern bewirkt gleichzeitig eine Minderung der Tagesschläfrigkeit. Auch in Bezug auf die Lebensqualität zeigt sich eine Zunahme der körperlichen Aktivität und Vitalität der Patienten (Becker 2009). Bei konsequenter Anwendung kommt es zu einer Verbesserung der Schlafstruktur und Stimmung einschließlich einer Senkung

des Unfallrisikos (Becker 2009). Zu den positiven Effekten einer CPAP-Beatmung zählen zudem bei Hypertonikern eine Herabsetzung des mittleren Blutdrucks um 7 - 10 mmHg und eine Senkung des kardiovaskulären Risikos durch eine Verbesserung der kardialen Dysrhythmien und der linksventrikulären Funktion (Becker, Jerrentrup et al. 2003; Koehler, Becker et al. 2003). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz beweist sie sich durch eine Verringerung der kardialen Nachlast und eine Steigerung der Herzfunktion.

Günstige prognostische Effekte in Bezug auf die Herzinsuffizienz sind durch eine Abnahme der ventrikulären Wandspannung anzunehmen. Die durch die nasale Ventilationstherapie induzierte positive Druckerhöhung überträgt sich über das Bronchialsystem und den Ösophagus auf den gesamten Thorax. Unterdessen ist das Herz diesem erhöhten Umgebungsdruck ausgesetzt, was eine Abnahme des transmuralen Druckgradienten bewirkt, welcher sich aus der Differenz aus ventrikulärem (Innen-) Druck und Umgebungsdruck zusammensetzt (Naughton, Rahman et al. 1995). Neben der Reduktion der linksventrikulären Wandspannung hat dies auf lange Sicht einen Rückgang der LV-Dilatation zur Folge. Als Zeichen einer verbesserten Wandspannung gelten verminderte Serumkonzentrationen der natriuretischen Peptide BNP und proNT-BNP, welche bei mechanischer Überdehnung der Kardiomyozyten vermehrt freigesetzt werden (Svatikova, Shamsuzzaman et al. 2004; Tasci, Manka et al. 2006; Alter, Rupp et al. 2007; Alter, Rupp et al. 2008).

Bedeutend ist außerdem eine Reduktion der pathologisch erhöhten Sympathikusaktivität, die in jeder Form ungünstige prognostische Auswirkungen hat (Koehler, Penzel et al. 2002; Naughton, Benard et al. 1995; La Rovere, Bigger et al. 1998; Gami, Howard et al. 2005). Des Weiteren werden auch Marker für Entzündung und oxidativen Stress positiv beeinflusst (Becker 2009). Die CPAP-Therapie hat eine hohe Erfolgsquote von ca. 95 % und besticht zudem durch eine geringe Nebenwirkungsrate. Nebenwirkungen tragen entscheidend zur Compliance der Patienten und dem Erfolg der Therapie bei. Neben Maskenpassproblemen, die zu Druckstellen und Undichtigkeit führen, gehören Rhinitis, Hautreizungen, Austrocknung von Nasen- und Rachenschleimhaut, Reizung der Konjunktiven und Ausbildung eines

Fließschnupfens zu den am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen (Arzt and Bradley 2006; Herold 2007).

Aus gesundheitsökonomischer Sicht stellt die kontinuierliche nasale Ventilationstherapie somit ein effektives und kostengünstiges Verfahren dar, das sich positiv auf den Verlauf einer Herzinsuffizienz, die Schlafatmungsstörungen, die Lebensqualität und das Überleben auszeichnet (Arzt, Schulz et al. 2005; Bradley, Logan et al. 2005; Arzt and Bradley 2006; Becker 2009).

Hochgradige ($AHI > 30$ /h) Schlafapnoen sind oft lebensbedrohlich. Bei Versagen aller anderen Therapieversuche kommt meist nur noch eine Tracheotomie mit Anlage eines Tracheostomas in Frage (Arasteh K. 2009; Becker 2009).

1.3 Herzinsuffizienz und schlafbezogene Atmungsstörungen

Schlafbezogene Atmungsstörungen wirken sich durch nächtliche Weckreaktionen (Arousals), Blutsauerstoffentsättigungen (Desaturationen) und Atemstillstände (Apnoen) negativ auf den Organismus aus.

Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sind gehäuft von schlafbezogenen Atmungsstörungen, in erster Linie zentralen Schlafapnoen, betroffen. Schlafbezogene Atmungsstörungen haben für herzinsuffiziente Patienten viele verschiedene folgenschwere Konsequenzen, die zu einer Verschlechterung des Krankheitszustands und der ohnehin schon eingeschränkten Prognose führen (Arzt, Schulz et al. 2005; Bradley, Logan et al. 2005; Arzt and Bradley 2006).

Auf deren Pathomechanismen soll im Folgenden kurz näher eingegangen werden:

Wiederholende Desaturationen während des Schlafes gehen mit einer Aktivierung des Sympathikus einher. Eine Überfunktion des adrenergen Systems bedingt eine gesteigerte Herzfrequenz und ist hauptsächlich für einen erhöhten arteriellen Blutdruck verantwortlich. Durch eine Tonuszunahme der Gefäße steigt die Nachlast des Herzens. Eine gesteigerte Herzarbeit bedarf einer vermehrten Sauerstoffaufnahme, die durch die repetitiven Apnoen nicht

gewährleistet werden kann. Myokardiale Ischämien, Herzrhythmusstörungen und Kontraktilitätsstörungen drohen (Koehler, Apelt et al. 2012; Koehler, Penzel et al. 2002; Naughton, Benard et al. 1995; Koehler, Becker et al. 2003; Naughton 2006). Die Erhöhung des arteriellen Blutdrucks wird zudem durch eine verminderte NO-Bioverfügbarkeit begünstigt, welche eine Folge des oxidativen Stresses durch eine erhöhte Sympathikusaktivität ist. Ein Wechsel von Phasen der Hypoventilation zu Phasen der Hyperventilation, die vorwiegend im Rahmen der Cheyne-Stokes-Atmung bei zentralen Schlafapnoen auftreten, bringt Blutdruckschwankungen mit sich, die für herzinsuffiziente Patienten besonders bedrohlich sind, da bereits geringe Veränderungen der Hämodynamik zu einer Verschlechterung der Herzfunktion mit kardialen Ereignissen (z. B. kardiale Dekompensation) führen. Intrathorakale Druckänderungen durch Verlegung der Atemwege verursachen eine Steigerung der Vor- und Nachlast des Herzens bei erhöhtem transmuralen linksventrikulärem Druck. Es resultiert eine erhöhte Herz-Kreislaufbelastung mit erhöhtem Sauerstoffbedarf bei vermindertem Sauerstoffangebot.

Ein verstärkter negativer Druck während einer Obstruktion führt zu einem vermehrten venösen Blutfluss zum rechten Herzen mit Anstieg des Schlagvolumens und einem vermehrten Pooling im pulmonalen Kreislauf. Die rechtsventrikuläre Volumenbelastung führt zu einer Verschiebung des interventrikulären Septums nach links und beeinträchtigt die Funktion des linken Herzens durch eine diastolische Füllungsstörung nachhaltig (Naughton, Rahman et al. 1995; Koehler, Becker et al. 2003; Naughton 2006).

Zudem können wiederholende Desaturationen Ventrikeldilatationen begünstigen (Alter, Wagner et al. 2013). Während einer Hypoxie greift physiologisch der Euler-Liljestrand-Mechanismus. Er bewirkt eine pulmonale Vasokonstriktion mit folgender Rechtsherzbelastung.

Die Assoziation mit kardiovaskulären Folgeschäden beruht des Weiteren auf einer Störung des vaskulären Mikromilieus mit resultierender endothelialer Dysfunktion. Von wesentlicher Bedeutung sind dabei proinflammatorische Veränderungen, die zu einer gesteigerten Thrombozytenaggregation und erhöhten Koagulationsneigung führen, ebenso wie zu vermehrten Lipidperoxidationen, die mit einem erhöhten Risiko einer

Arterioskleroseentwicklung behaftet sind (Naughton, Benard et al. 1995; Naughton, Rahman et al. 1995; Naughton 2006).

2. Fragestellung

Wie bereits im vorausgegangenen Einleitungsteil geschildert, weisen herzinsuffiziente Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Auswurfleistung zu 40 % zentrale schlafbezogene Atmungsstörungen auf. Sie tragen wesentlich zur erhöhten Morbidität und Mortalität der Gesellschaft bei.

Das Ausmaß der linksventrikulären Wandspannung ist für die Herzinsuffizienz und deren Prognose von entscheidender Bedeutung. Sie wird durch das linksventrikuläre Volumen, die Masse des Herzens und den transmuralen Druckgradienten bestimmt und ist mit einer progredienten linksventrikulären Dilatation verbunden.

Aus Voruntersuchungen ist bekannt, dass eine adäquate Therapie der schlafbezogenen Atmungsstörungen durch eine nasale Ventilationstherapie positive Auswirkungen auf die Symptomatik der chronischen Herzinsuffizienz hat (Naughton, Rahman et al. 1995; Sin, Logan et al. 2000; Becker, Jerrentrup et al. 2003; Bradley, Logan et al. 2005; Arzt and Bradley 2006). Infolge der thorakalen Druckerhöhung sinkt der transmurale Druckgradient, und die ventrikuläre Wandspannung wird reduziert. Es wird angenommen, dass dadurch ein Rückgang der LV-Dilatation zu erreichen ist.

Die vorliegende Studie hat das Ziel, die Effektivität der nasalen Ventilationstherapie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und überwiegend zentraler Schlafapnoe auf die linksventrikuläre Funktion, das linksventrikuläre Volumen und die linksventrikuläre Wandspannung zu beurteilen und zu quantifizieren. Weiterhin soll untersucht werden, inwieweit potenziell günstige prognostische Auswirkungen möglich sind.

Hierbei ergibt sich folgende Fragestellung:

Führt eine CPAP-Therapie im Vergleich zur Kontrollgruppe mit leitliniengerechter medikamentöser Herzinsuffizienztherapie zu einer Verbesserung der kardialen Funktion und zu einer Reduktion der kardialen Volumina und der Wandspannung?

3. Material und Methoden

3.1 Studienablauf

Für die vorliegende Studie wurden im Zeitraum von Juni 2009 bis März 2011 112 ambulante und stationäre Patienten mit Herzinsuffizienz gescreent.

Die Patienten mussten volljährig sein, eine echokardiographisch bestimmte linksventrikuläre Ejektionsfraktion von $\leq 45\%$ sowie eine behandlungsbedürftige Schlafapnoe mit einem AHI ≥ 15 /h und einem zentralen Anteil von mindestens 50 % aufweisen.

Konnten diese genannten Hauptkriterien evaluiert werden, wurde untersucht, ob auch die weiteren in der folgenden Tabelle aufgelisteten Ein- und Ausschlusskriterien zutrafen, um schließlich die Patienten in die Studie aufnehmen zu können.

<u>Einschlusskriterien:</u>
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 Jahre • $LVEF \leq 45 \%$ • Behandlungsbedürftige SBAS • $AHI \geq 15 /h$ • Zentrale Schlafapnoe (mind. 50 % Anteil am AHI)
<u>Ausschlusskriterien:</u>
<ul style="list-style-type: none"> • < 18 Jahre oder > 80 Jahre • Eingeschränkt / nicht einwilligungsfähig • Obstruktive Schlafapnoe • Behandelte SBAS • Vorhandensein eines Herzschrittmachers / Defibrillators (nicht MRT-geeignet) • Maligne Erkrankung • Progrediente Niereninsuffizienz (Serum-Kreatinin > 3 mg/dl) • Alkohol- / Drogenabusus • HIV, infektiöse Hepatitis oder andere schwere Infektionskrankheiten (z. B. Tbc) • Änderung der standardisierten medikamentösen Herzinsuffizienztherapie nach ESC-Leitlinien in den letzten 3 Monaten • Kardiologische Intervention in den letzten / in den kommenden 3 Monaten

Abbildung 12: LAHN - Einschluss- und Ausschlusskriterien

Es handelt sich dabei um Patienten, die in ambulanter oder stationärer kardiologischer oder schlafmedizinischer Behandlung waren. Die Patienten wurden über Nacht mit einem Polysomnographiegerät versorgt, um zu prüfen, ob eine schlafbezogene Atmungsstörung (SBAS) mit dem notwendigen Anteil zentraler Atmungsstörungen vorlag.

9 herzinsuffiziente Patienten mit Schlafatmungsstörungen konnten davon in die Studie eingeschlossen werden.

Die Rekrutierung des Studienkollektivs war vor allem durch das Vorhandensein eines Herzschrittmachers oder Defibrillators bei Patienten mit einer LVEF von $\leq 30 - 35 \%$, die hier auch primärprophylaktisch indiziert sind, limitiert (Moss, Hall et al. 1996; Al-Khatib, Sanders et al. 2008; Santangeli, Di Biase et al. 2010),

sodass nicht die Möglichkeit einer MRT-Untersuchung bestand. Dadurch kam der Großteil der gescreenten Patienten (85 %) für unsere Studie nicht infrage. Hinzu kam, dass der Anteil der obstruktiven Schlafapnoen im Vergleich zu den zentralen Anteilen oft überwog oder das Ausmaß des Apnoe-Hypopnoe-Index nicht ausreichend war. Darüber hinaus gab es eine Reihe weiterer Probleme, die dazu führten, dass nur wenige Patienten eingeschlossen werden konnten: zum Beispiel das Auftreten von Malignomen während des stationären Aufenthalts oder eine progredient verlaufende Niereninsuffizienz, die nicht mit einer MRT-Untersuchung vereinbar ist. Vier der gescreenten Patienten wünschten trotz Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien keine Studienteilnahme.

Vier Patienten hatten eine Herzinsuffizienz auf der Basis einer dilatativen Kardiomyopathie, fünf Patienten infolge eines ischämischen Geschehens.

Alle Patienten wurden vor Beginn der Studie über die Bedeutung, Durchführung und Tragweite aufgeklärt, und es wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Jedem Patienten war die Teilnahme an der Studie freigestellt und es wurde darauf hingewiesen, dass bei einer Nichtteilnahme oder bei Widerruf der Einverständniserklärung keinerlei Nachteile entstehen. Jeder Teilnehmer wurde informiert, dass er die Teilnahme ohne Angabe von Gründen abbrechen konnte. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg geprüft und genehmigt.

Alle Patienten erhielten eine Laboruntersuchung, eine Blutdruckmessung, ein Elektrokardiogramm (EKG), eine Echokardiographie und eine kardiologische Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT), mit der die genaue Bestimmung der LVEF erfolgte.

Ein Patient litt unter Klaustrophobie und musste die MRT-Untersuchung abbrechen.

Es erfolgte eine unabhängige 1:1-Blockrandomisierung per Telefon in die Behandlungs- bzw. Kontrollgruppe.

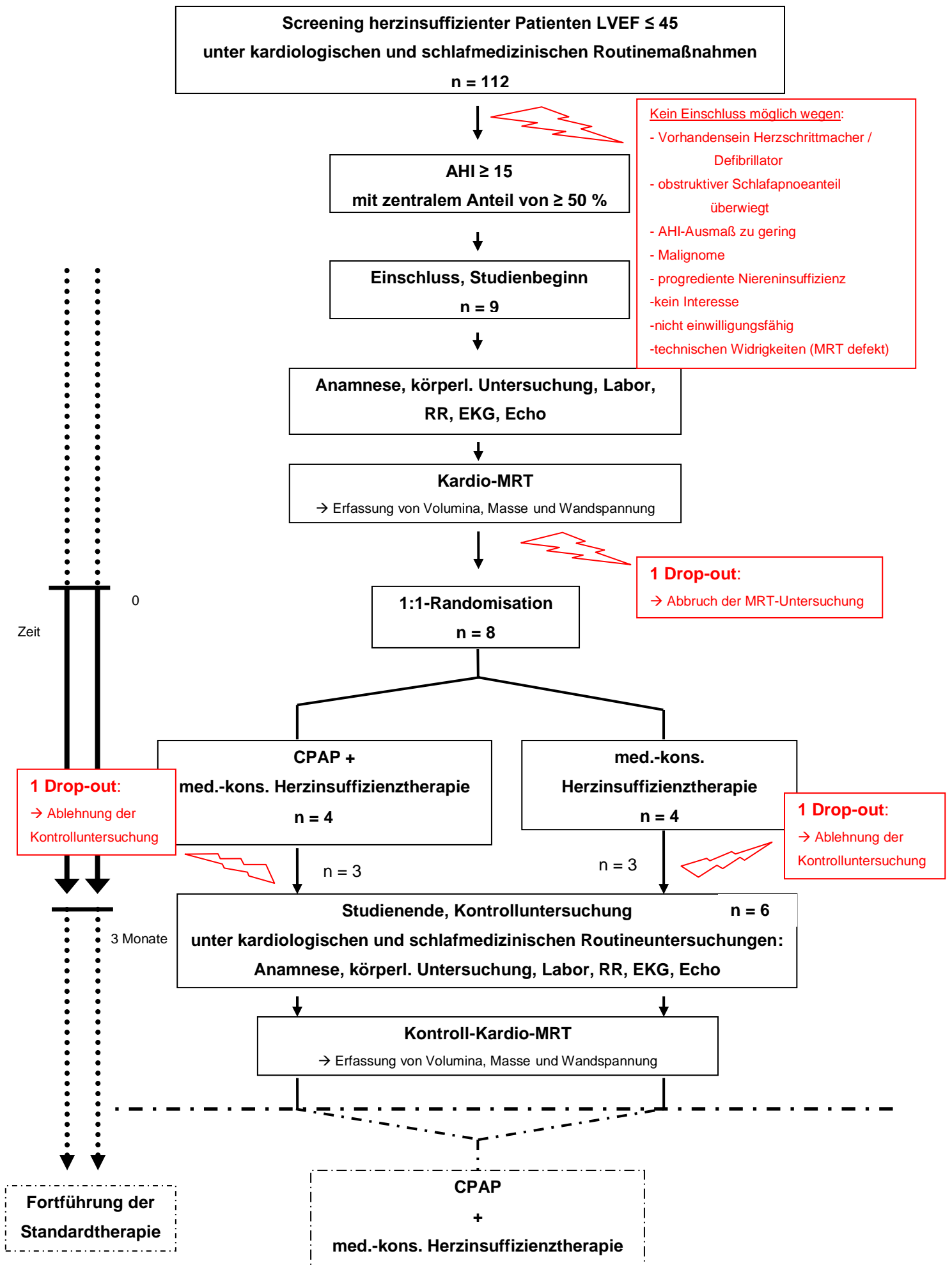
In beiden Gruppen wurde die bereits mindestens 3 Monate oder länger bestehende medikamentöse Herzinsuffizienztherapie nach den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) unverändert fortgeführt. Diese beinhaltet ACE-Hemmer bzw. AT-Antagonisten, Betablocker, Diuretika, Aldosteronantagonisten und Herzglykoside.

In der Behandlungsgruppe wurde unmittelbar nach Studienbeginn die nasale Ventilationstherapie (nCPAP) aufgenommen. Diese blieben eine weitere Nacht im Schlafmedizinischen Zentrum, um eine individuelle Einweisung in das CPAP-Gerät (Respironics Somnia 2 / ResMed Auto CS / Res Med Sullivan 8) zu bekommen.

Die Patienten der Kontrollgruppe hatten nach Abschluss der Studie auf Wunsch die Möglichkeit, eine nasale Ventilationstherapie zu beginnen.

Eine Follow-up-Untersuchung erfolgte nach 3 Monaten, wobei die gleichen kardialen und polysomnographischen Routineparameter wie eingangs erhoben wurden.

Zwei Patienten lehnten die geplante Kontrolluntersuchung ab.



3.2 Abbruch der Studienteilnahme

Zu einem Ausschluss des Patienten aus der Studie kam es, wenn der Patient seine Einwilligung zurücknahm, das Studienprotokoll verletzt wurde oder Ausschlusskriterien auftraten. Er wurde aus der weiteren Evaluation ausgeschlossen, und die Studie war für ihn beendet.

Wichtigstes Ausschlusskriterium war das Vorhandensein eines Herzschrittmachers oder Defibrillators, da diese nicht MRT-geeignet sind. Keiner der Patienten durfte zudem bisher schlafmedizinisch mit einem CPAP-Gerät behandelt sein.

Außerdem erfolgte ein Ausschluss, wenn eine sonstige Maßnahme neu begonnen wurde, die die kardiale Funktion bekanntermaßen nennenswert beeinflussen könnte (z. B. Neubeginn einer kardialen Resynchronisationstherapie o.ä.).

Bei unserer Studie kam es im Verlauf zum Ausscheiden von drei Probanden. Die Auswertung erfolgte gemäß Protokoll („per protocol“), d.h. es wurden in jedem Studienarm jeweils die 3 Patienten erfasst, die den gesamten Studienzeitraum vollendeten.

3.3 Datenerhebung der kardiorespiratorischen Parameter

3.3.1 Anthropometrische Daten

Bei allen Patienten wurden Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI) erfasst. Berechnet wurde der BMI als Quotient aus dem Körpergewicht in kg und der Körpergröße in Quadratmetern ($BMI = \frac{KG \text{ in kg}}{Größe \text{ in m}^2}$) (Herold 2007). Die Körperoberfläche (KOF in m^2), die zur Normalisation der MRT-Daten notwendig war, wurde mit der Formel nach DuBois berechnet (Alter, Rupp et al. 2007).

3.3.2 Anamnese und Untersuchung

Bei jedem Patienten wurde anhand eines erstellten Patientenprotokollbogens eine ausführliche Anamnese erhoben, in der Symptome der Herzinsuffizienz und der Schlafatmungsstörung eruiert wurden.

Außerdem wurde nach der Ätiologie der Herzinsuffizienz gefragt und der NYHA-Status erhoben. Zur Einschätzung der NYHA-Klasse wurden die Patienten befragt, bei wie vielen Treppenstufen sie eine Atemnot verspüren. Im NYHA-Stadium I kommt es bei den Patienten zu keiner Atemnot, im NYHA II verspüren sie diese bei schnellem Treppensteigen, im NYHA III tritt die Atemnot schon bei langsamen Treppensteigen auf, und im NYHA-Stadium IV liegt bereits eine Atemnot in Ruhe vor.

Vor- und Begleiterkrankungen, sowie eventuell vorliegende Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, KHK, abgelaufene Myokardinfarkte, COPD, Diabetes mellitus, Schilddrüsenerkrankungen, Nikotinabusus, Alkoholabusus) wurden ebenfalls notiert. Die aktuelle Medikation mit Einnahmeschema wurde aufgelistet.

Routinemäßig wurden bei jedem Patienten die Blutdruckwerte nichtinvasiv mit Armmanchette nach Riva-Rocci gemessen und ein 12-Kanal-EKG abgeleitet, mit Erfassung des Grundrhythmus, der Herzfrequenz, Beurteilung von Rhythmusstörungen und Reizleitungsstörungen sowie der Repolarisation (ST-Hebung, ST-Senkung). Die 6 Patienten hatten zum Einschlusszeitpunkt einen Sinusrhythmus und eine durchschnittliche Herzfrequenz von 65 Schlägen pro Minute.

3.3.3 Labor

Vor Einschluss in die Studie wurde bei allen Probanden ein Routinelabor als standardisierte venöse Blutentnahme (EDTA-Plasma und Serumproben) durchgeführt und am klinischen Institut für Labordiagnostik der Philipps-Universität Marburg ausgewertet. Die Bestimmung der Laborparameter erfolgte nach anerkannten Standardmethoden der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie.

Alle erhobenen Blutparameter sind in *Abb. 19* ersichtlich.

Zusätzlich zum Standardlabor wurden sowohl beim Einschlusszeitpunkt (Enrolment) als auch bei der Kontrolluntersuchung (Follow-up) 12 Wochen später bestimmte Parameter erhoben, um einen besseren Überblick über den Gesundheitszustand jedes Einzelnen zu bekommen:

Blutfettwerte wie das Cholesterin, das HDL, LDL und die Triglyceride dienen zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos der Patienten, welches bei allen Patienten erhöht war.

Kreatinin und GFR, die beiden wichtigsten Nierenfunktionsparameter, mussten vorliegen, um zum einen eine MRT-Untersuchung mit Kontrastmittel durchführen zu dürfen, da bei einer vorgeschädigten Niere das Risiko der Entwicklung einer nephrogenen systemischen Sklerose deutlich erhöht ist, zum anderen, weil eine progrediente Niereninsuffizienz ein Ausschlusskriterium unserer Studie darstellte (Hagele; Simon et al. 2011).

Das B-type natriuretic peptide (BNP) ist ein Protein aus 32 Aminosäuren und neuerer diagnostischer Parameter der Herzinsuffizienz. Seine Aufgabe besteht vor allem in der Regulierung von Blutdruck und Wasserhaushalt durch Natriurese, Gefäßdilatation und Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems. Zudem weist BNP antifibrotische, zytoprotektive Eigenschaften auf und hemmt ungünstiges Myokardial-Remodelling.

Eine Erhöhung des BNP-Spiegels findet man bei einer Volumen- oder Drucküberlastung des Herzens. Dabei sezernieren die Kardiomyozyten des linken und rechten Ventrikels unter Abspaltung des physiologisch inaktiven NT-pro BNP das B-type natriuretic peptide. Eine BNP-Freisetzung spricht daher für eine erhöhte myokardiale Wandspannung, die bei der vorliegenden Arbeit von besonderem Interesse ist. Es gibt Hinweise, dass sich durch eine nasale Ventilationstherapie diese Marker senken lassen (Svatikova, Shamsuzzaman et al. 2004; Tasci, Manka et al. 2006).

BNP korreliert mit den NYHA-Klassen, ermöglicht eine adäquate Schweregradeinschätzung und Prognose der Herzinsuffizienz („Herzinsuffizienz mit erhöhten BNP-Werten > 130 pg/ml haben eine erhöhte Mortalitätsrate“,

(Alter, Rupp et al. 2007; Herold 2007; Alter, Rupp et al. 2008)) und dient zur Verlaufsbeobachtung und Therapiekontrolle. Ebenso kann man damit eine Herzinsuffizienz ausschließen, wenn die BNP-Werte nicht erhöht sind.

Er steigt bereits bei milder diastolischer und systolischer Dysfunktion, bei der die linksventrikuläre Ejektionsfraktion häufig noch normal ist und eignet sich daher ebenso als Screeningmethode bei Patienten mit einer beginnenden, klinisch noch inapparenten Herzschwäche (Wang, Evans et al. 2003; Hunt, Abraham et al. 2005; Alter, Rupp et al. 2007).

3.3.4 Echokardiographie

Die Ultraschalldiagnostik des Herzens stellt nach wie vor eine der wichtigsten nichtinvasiven Methoden zur Diagnostik und Verlaufsbeobachtung der Herzinsuffizienz dar (Hunt, Abraham et al. 2005). In unserer Studie diente sie dem Vorscreening der zu untersuchenden Patienten.

Für die Bestimmung der erforderlichen Parameter wurde eine transthorakale Echokardiographie mit einem Standardschallkopf (GE Healthcare, Vivid-5 und -7) durchgeführt.

Mittels 2-D-Schnittebenen, M-Mode und Dopplerechokardiographie wurden die kardiale Morphologie sowie die globale systolische und diastolische Funktion beurteilt. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion als Parameter der globalen systolischen Funktion (Differenz aus enddiastolischem und endsystolischem linksventrikulärem Volumen geteilt durch enddiastolisches Volumen in Prozent) wurde im Vierkammerblick durch eine Ausmessung des linken Ventrikels bestimmt: endsystolisch und enddiastolisch wurden jeweils die enddiastolischen und –systolischen Ventrikelkonturen umfahren und die entsprechenden Volumina sowie die Ejektionsfraktion nach dem Längen-Flächenmodell über die Gerätesoftware berechnet.

Des Weiteren wurden Parameter wie der Durchmesser des linken Atriums (LA), die Dicke des interventrikulären Septums, systolisch (IS sys) und diastolisch (IS dias), sowie der Durchmesser des linken Ventrikels, ebenso endsystolisch (LVESD = linksventrikulärer endsystolischer Diameter) sowie –diastolisch (LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Diameter), bestimmt.

Bei der Schweregradeinteilung der Ejektionsfraktion orientierten wir uns an der Einteilung nach Lang et al. 2005. Wir ordneten einer normalen Auswurfleistung eine EF von $\geq 55\%$ zu. Als leicht eingeschränkt galten Werte von einer EF von 45 - 54%, mittelgradig eingeschränkt waren Patienten mit EF-Werten von 30 – 44 %. EF-Werte unter 30 % wurden als stark eingeschränkt bewertet (Flachskampf 2004; Lang, Bierig et al. 2005).

Bei den übrigen Parametern bezeichneten wir als normwertig:

LA	20 - 40 mm
IS sys	9 - 18 mm
IS dias	6 - 11 mm
LVESD	20 - 40 mm
LVEDD	37 - 56 mm

Abbildung 14: Ausschnitt echokardiographischer Normwerte (nach (Lang, Bierig et al. 2005))

Im Rahmen der Studie wurde ebenso der rechte Teil des Herzens genauer betrachtet. Es kam zu keinerlei Auffälligkeiten bei den Probanden.

3.3.5 Kardiale Magnetresonanztomographie (Kardio-MRT)

Die kardiale MRT-Diagnostik ist eine Routinemaßnahme zur Erfassung und Charakterisierung der kardialen Funktion und Morphologie bei Patienten mit Herzinsuffizienz (Hunt, Abraham et al. 2005).

Die kardiale Magnetresonanztomographie stellt die Referenzmethode zur volumetrischen Erfassung der kardialen Geometrie dar. Sie ist ebenso wie die Echokardiographie Voraussetzung für die Abschätzung der linksventrikulären Wandspannung.

Während der Studie erhielten alle Patienten sowohl zum Einschlusszeitpunkt als auch 12 Wochen später zur Kontrolluntersuchung eine kardiologische Magnetresonanztomographieuntersuchung.

Diese wurde nach Standardrichtlinien mit einem EKG-getriggerten 1,5 Tesla Magnetresonanztomographen (Sonata, Siemens) durchgeführt.

Zur Durchführung der Untersuchung wurden die Patienten in Rückenlage mit dem Kopf nach vorne auf dem Untersuchungstisch gelagert und fixiert. Durch die Fixierung sollten Bewegungen, die zu Artefakten führen könnten, vermieden werden.

Über ein zum MRT gehöriges EKG wurden der Herzrhythmus und die Herzfrequenz durchgehend überwacht. Zunächst wurde ein Localizer eingesetzt, um die Herzlage zu erfassen und die späteren Aufnahmen festlegen zu können.

Die Funktionsmessungen des Herzens wurden unter Atemanhalten in endexpiratorischer Stellung ausgeführt. Unter Verwendung einer sogenannten „steady state free precession“ (SSFP)-Sequenz wurden zunächst Aufnahmen im 4-Kammer- und 2-Kammerblick angefertigt, ebenso Kurzachsenabschnitte des Herzens.

Zur genaueren Betrachtung bzw. Quantifizierung folgten dann erneut in SSFP-Sequenz eine Reihe von Aufnahmen mit Kurzachsenabschnitten des kompletten linken und rechten Ventrikels, von der Basis bis zur Spitze, um die Kontraktionsfähigkeit des Herzens während des Herzzyklus darzustellen.

Die Bilddatensätze wurden auf eine externe Workstation übertragen und dort mit einer Auswertungssoftware für kardiale Funktionsanalyse (Siemens Medical Systems, Argus Software Inc.) bearbeitet.

Durch Einzeichnung der epi- und endokardialen Konturen wurden die linksventrikulären Volumina (LVESV, LVEDV), die Ejektionsfraktion (EF) und die Muskelmasse (LVMM) erfasst (*siehe Abbildung 15*). Anders als bei der 2-dimensionalen Echokardiographie erfolgt die Messung der ventrikulären und myokardialen Volumina in dünnen 3-dimensionalen Schichten, wobei Partialvolumeneffekte auftreten, die allerdings nur geringe Ungenauigkeiten mit sich bringen.

Diese absoluten Werte wurden zusätzlich bezogen auf die Körperoberfläche normalisiert.

Da die Muskelmasse dazu benutzt wurde, anhand eines dickwandigen Kugelmodells die ventrikuläre Wandspannung zu ermitteln, wurden die

Papillarmuskeln der Ventrikel nicht in die Berechnung miteingeschlossen (Alter, Rupp et al. ; Alter, Rupp et al. 2007).

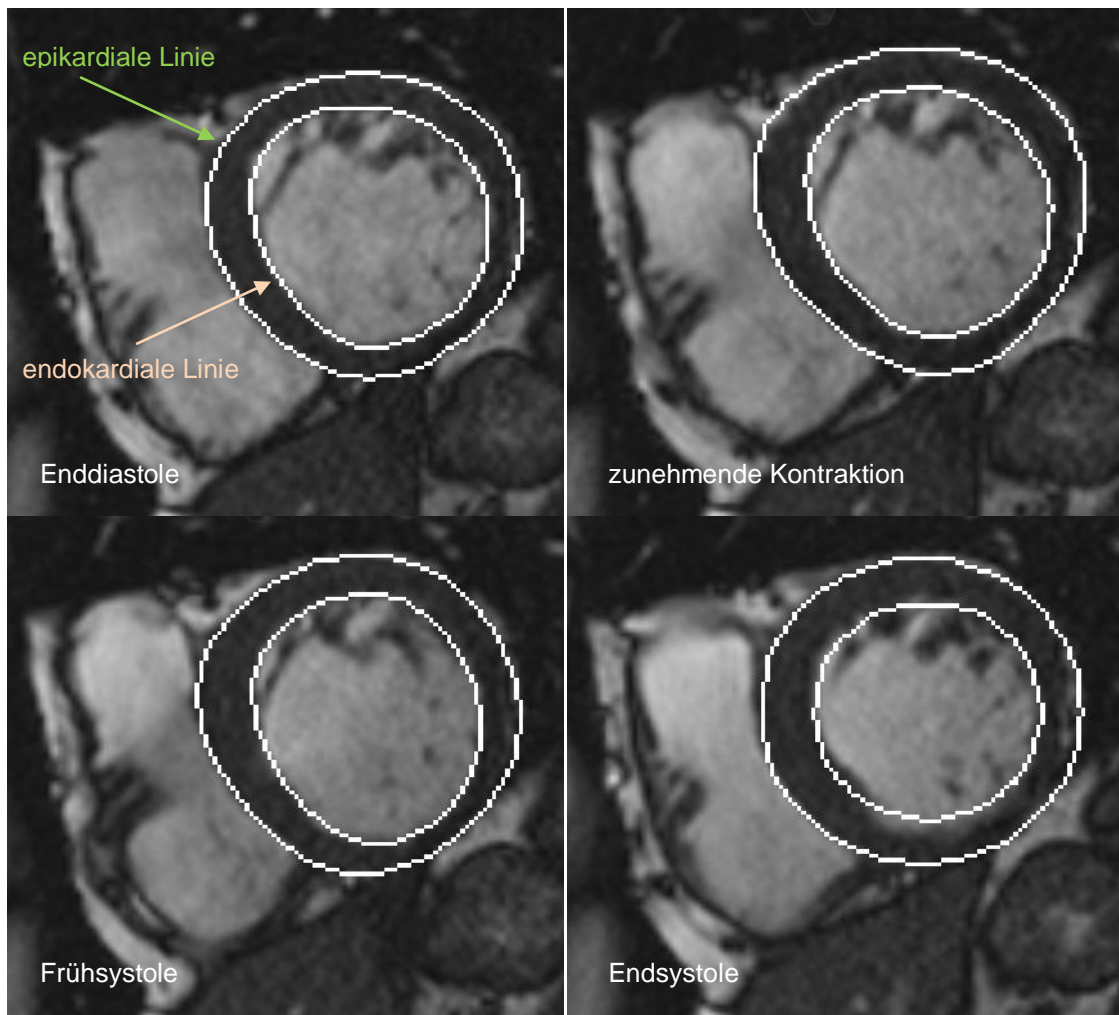


Abbildung 15: Kontraktionszyklus eines herzinsuffizienten Studienteilnehmers

3.3.6 Wandspannung

Früheren Studienergebnissen zufolge, ist eine erhöhte kardiale Wandspannung mit einer Verschlechterung der Prognose der Herzinsuffizienz verbunden. Dies kann durch eine Progression der Herzinsuffizienz per se und ein erhöhtes Risiko für den plötzlichen Herztod infolge maligner Herzrhythmusstörungen bedingt sein (Alter, Rupp et al. ; La Rovere, Bigger et al. 1998; Alter, Rupp et al. 2008).

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, ob Patienten mit Herzinsuffizienz und SBAS durch eine nasale Ventilationstherapie (nCPAP) eine Reduktion der ventrikulären Wandspannung des linken Ventrikels erfahren. Da sich die Wandspannung nicht direkt messen lässt, musste eine Abschätzung mit einem entsprechenden Modell, dem dickwandigen Kugelmodell, vorgenommen werden (Alter, Rupp et al. 2010).

Zur Erfassung dieses Modells waren Untersuchungen mittels Magnetresonanztomographie notwendig. Dabei wurden verschiedene, bereits erwähnte, Parameter, insbesondere ventrikuläre Masse und Volumen, erhoben.

In Kenntnis derer konnte nach dem Gesetz von Laplace, der gebräuchlichsten Methode, die durchschnittliche Wandspannung ermittelt werden.

Das Laplace-Gesetz bezeichnet die Beziehung zwischen der Wandspannung, der Dicke einer Wand und dem darauf einwirkenden Druck, bezogen auf einen Zylinder. Er stellte dabei folgende Beziehung her:

$$K = p \cdot r / (2 \cdot d)$$

K = Wandspannung, p = Druck auf die Wand, r = Gefäßradius, d = Wanddicke

Doch beschränkt sich dieses Gesetz ausschließlich auf infinitesimal kleine Wanddurchmesser.

Wir zogen für unsere Berechnung der durchschnittlichen Wandspannung stattdessen ein dickwandiges Kugelmodell heran, das für beliebige Wanddurchmesser gilt. Dieses Modell war schon in Vorarbeiten ausführlich beschrieben worden (Mirsky 1969; Alter, Rupp et al. 2007) und kann sich durch folgende Gleichung darstellen lassen:

$$\sigma = \frac{P}{\left(\frac{V_{lum} + V_{myo}}{V_{lum}} \right)^{\frac{2}{3}} - 1}$$

Dabei steht σ für die durchschnittliche ventrikuläre Wandspannung in [kPa], P für den intrakavitären Druck in [kPa], V_{lum} für das linksventrikuläres Füllungsvolumen in [ml] und V_{myo} für das myokardiales Volumen in [ml].

Da protokollkonform keine invasiven Messungen an den Patienten vorgenommen wurden, standen keine ventrikulären Druckdaten zur Verfügung. Daher wurde näherungsweise der enddiastolische und endsystolische Druck geschätzt. Zuvor war an einem vergleichbaren Studienkollektiv gezeigt worden, dass dies zur Abschätzung der ventrikulären Wandspannung möglich ist. Daraus ergaben sich Werte, die diastolisch bei 16 mmHg und systolisch bei 130 mmHg lagen (Alter, Rupp et al.).

Wenn intrakavitäre Drücke nicht vorliegen, verwendet man den Wandspannungsindex σ_i nach folgender Formel:

$$\sigma_i = \frac{1}{\left(\frac{V_{lum} + V_{myo}}{V_{lum}}\right)^{\frac{2}{3}} - 1}$$

Mit diesem kann man durch Multiplikation mit geschätzten Druckwerten die ventrikuläre Wandspannung berechnen:

$$\sigma = \sigma_i \times P$$

So konnte unter Verwendung der durch das MRT ermittelten Werte wie die myokardiale Masse (MM), das linksventrikuläre enddiastolische (LVEDV) und systolische Volumen (LVESV) und der Annahme, dass das Ventrikelmyokard ein homogenes Gebilde mit einer Dichte von 1,05 kg/l ist, die durchschnittliche enddiastolische und endsystolische Wandspannung des linken Ventrikels abgeleitet werden.

Aufgrund der höheren Genauigkeit basieren sämtliche Wandspannungen in der vorliegenden Arbeit auf MRT-Messungen.

3.3.7 Polysomnographie (PSG)

Neben einer eingehenden Anamneseerhebung und gründlichen internistischen Untersuchung werden Schlafstörungen mit der Polysomnographie, kurz PSG, erfasst. Sie ist Goldstandard im Rahmen der schlafmedizinischen Stufendiagnostik zur Einteilung von Schlafstörungen.

Es werden physiologische Signale aufgezeichnet, die zu einer quantitativen Bewertung des Schlafes, der Schlafstörungen und der mit dem Schlaf assoziierten Erkrankungen erforderlich sind (Becker 2009).

Seit Ende der 1960er-Jahre steht ein standardisiertes Manual nach den Empfehlungen der amerikanischen Gesellschaft für Schlafmedizin (AASM) zur Aufzeichnung und Auswertung des Schlafes zur Verfügung.

Danach werden das Elektroencephalogramm (EEG), die Augenbewegungen rechts und links (Elektrookulogramm, EOG) und der Muskeltonus am Kinn (Elektromyogramm des M. mentalis, EMG) von festgelegten Positionen abgeleitet und aufgezeichnet.

Es lassen sich Schlafstadien visuell analysieren, die 2 Leichtschlafstadien, 2 Tiefschlafstadien, den Rapid-Eye-Movement (REM)-Schlaf, der sich durch schnelle Augenbewegungen auszeichnet, und das Wachstadium, umfassen.

Um die Atmung adäquat beurteilen zu können, sind Aufzeichnungen vom Atemfluss an Mund und Nase mittels Nasenmaske, eine Erfassung der thorako-abdominalen Atemexkursionen mittels Thorax- und Abdomengurt (induktionsplethysmographisch) und ein Pulsoxymeter an einem beliebigen Finger erforderlich- letzteres, um den Effekt der Ventilation auf die Oxygenierung des Blutes zu quantifizieren.

Schnarchgeräusche, falls vorhanden, werden über ein Kehlkopfmikrofon erfasst und ebenso wie das EKG und die Körperlage kontinuierlich aufgezeichnet (Herold 2007; Becker 2009).

Gemäß den Richtlinien der S3-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin wurden die Polysomnographien unserer Studienteilnehmer von spezifisch schlafmedizinisch ausgebildetem Personal stationär durchgeführt und ausgewertet (Becker 2009).

Damit wurden unter anderem Aussagen zur Anzahl von Apnoen und Hypopnoen gemacht, ebenso der Grad des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) festgehalten.

Als Apnoe wird eine Atempause > 10 s bezeichnet. Bis zu fünf apnoeische Phasen pro Stunde sind normal. Eine Hypopnoe bedeutet eine Abnahme der Atemamplitude sowie einen Abfall der Sauerstoffsättigung über mindestens 10 s. Daraus ergibt sich durch das Verhältnis von Apnoe zu Hypopnoe pro Stunde der AHI, einem entscheidenden Parameter dieser Untersuchung. Der Grenzwert für einen moderaten Schweregrad wird bei 15 /h angegeben, diese allgemein gebräuchliche Übereinkunft wurde auch in diese Arbeit übernommen (Schäfer 1996; Herold 2007).

All unsere Patienten haben nach einer Echokardiographie und der Feststellung der eingeschränkten Ejektionsfraktion eine Polysomnographie unter oben genannten Richtlinien erhalten.

Dabei wurden Parameter wie die totale Schlafdauer (TST) in [min], die Time-in-bed (TIB) in [min], die Anzahl der obstruktiven (OA) und zentralen Apnoen (ZA), der Gesamtapnoen (GA), der Hypopnoen (Hyp), der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI), zum einen bezogen auf die TST, zum anderen auf die TIB, die mittlere O₂-Sättigung in [%], der Arousal-Index, die Anteile der REM-Phasen an der Time-in-bed, die Schlafeffizienz und Schlaflatenz festgehalten.

Polysomnographischer Kurzbericht

Untersuchung vom: 05.06.2009
Bettzeit (TIB): 22:00:19 - 06:59:59
Bettzeit (TIB): 539,7 min

Schlaf	Schlafzeit (TST): 415,5 min (77,0% TIB) Schlaf latenz: 77,3 min Latenz Schlafbeginn zu REM: 75,5 min Wachzeit in Schlafperiode: 46,9 min	Anteil NREM1: 6,9% TST Anteil NREM2: 55,0% TST Anteil NREM3&4: 15,3% TST	Anteil REM: 22,9% TST Anzahl Arousal: 85 Übergänge nach Wach: 30
---------------	---	--	--

PLM	PLM-Index: -0,1 n/h TIB	PLMS-Index: -0,1 n/h TST	PLMS+Ar.: -0,1 n/h TST
SaO₂	Mittelwert: -1,0 % SaO ₂ -Abfälle: 0	Dauer < 90% SaO ₂ 0,0 min Oxyg. Desat. Index: 0,0 /h	Dauer < 80% SaO ₂ 0,0 min Mittelwert REM: -1,0 % Mittelwert NREM: -1,0 %
Herzf.	Mittelwert: -1,0 bpm	Minimum: -1,0 bpm	Maximum: -1,0 bpm Standardabw.: -1,0 bpm
CPAP	Median: -1,0 cmH ₂ O	Maximum: -1,0 cmH ₂ O	Minimum: -1,0 cmH ₂ O 95%-Perzentile: -1,0 cmH ₂ O
SBAS	Anzahl/TST (n): Ap.: 349 Index (n/h TST): Ap.I.: 50,4 Anzahl/TIB (n): Ap.: 368 Index (n/h TIB): Ap.I.: 40,9	(OA 0, ZA 349, GA 0) Hyp.I.: 0,0 AHI: 50,4 (OA 0, ZA 368, GA 0) Hyp.I.: 0,0 AHI: 40,9	Hyp.: 0 Obs.I.: 0,0 RDI (TST): 50,4 /h Hyp.: 0 Obs.I.: 0,0 RDI (TIB): 40,9 /h

Abbildung 16: Polysomnographischer Kurzbericht eines Studienteilnehmers



Abbildung 17: Graphische Atmungsanalyse des obigen Studienteilnehmers im Rahmen der polysomnographischen Untersuchung

3.4 Statistische Auswertung

Zur Auswertung und Berechnung verschiedener statistischer Größen wurden die Informationen aus den Patientenprotokollbögen in ein Tabellenkalkulationsprogramm übertragen.

Dies erfolgte über Microsoft Office Excel 2007. Auch die weitere Analyse, Verarbeitung und statistische Berechnung wurde mit diesem Programm unternommen. Für die Berechnung des Chi-Square-Tests wurde MedCalc verwendet. Die aufgeführten Tabellen wurden mit Microsoft Office Word 2007 erstellt.

Bei der Datenauswertung stand im Vordergrund, eventuelle Unterschiede zwischen beiden Kohorten festzustellen und statistisch zu bewerten. Hierbei kamen Mittelwertberechnungen und Ermittlung der Standardabweichung vom Mittelwert (SD) zum Einsatz.

Etwaige Unterschiede zwischen Therapie- und Kontrollgruppe zum Einschlusszeitpunkt wurden mit dem T-Test untersucht. Für kategoriale Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet (zweiseitig).

Zur Testung der Hypothese einer Verbesserung der Herzinsuffizienz, d.h. ein Anstieg der LVEF, eine Reduktion der LV-Volumina und der enddiastolischen sowie endsystolischen Wandspannung durch eine Ventilationstherapie wurden mit dem T-Test für gepaarte Stichproben durchgeführt (einseitig). Unterschiede wurden als signifikant angenommen für $p < 0,05$.

4. Ergebnisse

4.1 Basischarakteristika

Insgesamt wurden 6 Patienten in die Studie eingeschlossen. Alle 6 Patienten waren männlichen Geschlechts. Das mittlere Alter lag bei $56,5 \pm 9,46$ Jahren (min. 44 Jahre, max. 68 Jahre). Durchschnittlich hatten die Patienten ein Gewicht von $83,17 \pm 8,84$ kg und einen BMI von $27,07 \pm 4,04$ kg/m². Der mittlere Blutdruck wies bei der Studienpopulation Werte von durchschnittlich $114,17 \pm 11,3$ mmHg auf.

Davon wurden 3 in die Therapiegruppe und 3 in die Kontrollgruppe randomisiert. Unterschiede hinsichtlich Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Medikation und Ausmaß der Herzinsuffizienz fanden sich nicht. Die wesentlichen Merkmale der Patienten sind in *Abbildung 18* aufgeführt.

	<u>Total</u> n = 6	<u>Kontrolle</u> n = 3	<u>Therapie</u> n = 3	<u>p</u>
Alter (Jahre)	56,5 ± 9,46	58,3 ± 10,6	54,7 ± 10,07	0,686
Geschlecht (m / w)	m	m	m	
Größe (cm)	175,67 ± 4,27	176 ± 2	175,3 ± 6,43	0,872
Gewicht (kg)	83,17 ± 8,84	77,3 ± 3,79	89 ± 8,89	0,105
BMI (kg/m²)	27,07 ± 4,04	24,9 ± 0,74	29,2 ± 5,19	0,236
RR				
systolisch (mmHg)	140,5 ± 15,14	148,3 ± 18,23	132,67 ± 7,51	0,241
diastolisch (mmHg)	87,83 ± 8,01	91 ± 9,64	84,67 ± 6,11	0,391
Durchschnitt (mmHg)	114,17 ± 11,3	119,67 ± 13,5	108,67 ± 6,79	0,276
Herzfrequenz (bpm)	64,5 ± 6,83	66 ± 3,6	63 ± 9,8	0,646
Herzrhythmus	SR	SR	SR	

Abbildung 18: LAHN - Basischarakteristika

Laborchemisch ergaben sich außer den zu erwartenden gesteigerten BNP-Werten (siehe unten) innerhalb beider Gruppen keine relevanten Auffälligkeiten.

	<u>Total</u> n = 6	<u>Kontrolle</u> n = 3	<u>Therapie</u> n = 3	<u>p</u>
Na [mmol/l]	138,83 ± 1,6	138,33 ± 2,08	139,33 ± 1,15	0,507
K [mmol/l]	3,92 ± 0,46	4,0 ± 0,36	3,83 ± 0,61	0,705
CK [U/l]	76,4 ± 47,82	57,67 ± 8,02	104,5 ± 79,9	0,351
Kreatinin [mg/dl]	1,07 ± 0,27	0,98 ± 0,09	1,15 ± 0,4	0,527
GFR [ml/min]	76,17 ± 20,47	78,33 ± 5,86	74 ± 31,61	0,827
Harnstoff [mg/dl]	32,67 ± 14,64	25,67 ± 6,81	39,67 ± 18,5	0,286
Harnsäure [mg/dl]	6,55 ± 1,13	6,3 ± 1,41	6,8 ± 1,01	0,644
Cholesterin [mg/dl]	160,3 ± 25,56	174,33 ± 28,5	146,3 ± 15,28	0,208
HDL [mg/dl]	45,2 ± 6,14	42,67 ± 6,51	49 ± 4,24	0,321
LDL [mg/dl]	96,4 ± 22,93	103,3 ± 29,37	86 ± 4,24	0,488
Triglyceride [mg/dl]	118,2 ± 33,07	140 ± 29,1	96,33 ± 21,39	0,104
BNP [pg/ml]	364,4 ± 271,6	262,3 ± 196,3	517,5 ± 374,1	0,375
Homocystein [µmol/l]	15,43 ± 3,57	16,1 ± 3,1	14,75 ± 5,2	0,781

Abbildung 19: LAHN - Laborparameter zum Einschlusszeitpunkt

Alle Patienten hatten zum Zeitpunkt des Einschlusses eine chronische Herzinsuffizienztherapie für bereits mindestens 3 Monate (oder länger), sodass eine stabile Situation während der Studie anzunehmen war.

Die Medikation unterschied sich zwischen beiden Gruppen nicht signifikant und bestand aus ACE-Hemmern (66,67 %), Betablockern (100 %), AT-Antagonisten (16,67 %), Diuretika (83,33 %) und Aldosteronantagonisten (33,33 %). In der begleiteten Therapie waren ASS (83,33 %), Thrombozytenaggregationshemmer (66,67 %), Marcumar (33,33 %) und Statine (100 %) von Bedeutung.

Medikation	<u>Total</u> n = 6	<u>K</u> n = 3	<u>%</u>	<u>I</u> n = 3	<u>%</u>	<u>p</u>
ASS	5	2	67	3	100	ns
Thrombozytenaggregationshemmer	4	2	67	2	67	ns
Marcumar	2	1	33	1	33	ns
ACE-Hemmer	4	3	100	1	33	ns
AT ₁ -Blocker	1	0	0	1	33	ns
Betablocker	6	3	100	3	100	ns
Digitalis	0	0	0	0	0	ns
Diuretika	5	2	67	3	100	ns
Aldosteronantagonist	2	1	33	1	33	ns
Nitrate	0	0	0	0	0	ns

Abbildung 20: LAHN - Medikation zum Einschlusszeitpunkt

4.2 Kardiale Parameter zum Einschlusszeitpunkt

Eingangs wurde bei allen untersuchten Patienten zum Screening als funktioneller Parameter der kardialen Pumpfunktion die Ejektionsfraktion mittels MRT bestimmt. Diese lag zwischen 13 - 32,9 % ($24,89 \pm 9,14$ %). Die Kontrollgruppe wies Werte von durchschnittlich $29,8 \pm 3,31$ %, die Therapiegruppe Werte von $19,9 \pm 11,2$ % auf (ns).

Um das Ausmaß der Dilatation einzuschätzen, zogen wir das LVEDV heran, das bei unseren Patienten im Maximum 141,9 ml/m² betrug. Hier zeigten sich in der Therapiegruppe im Mittel Werte von 97,3 ± 48,4 ml/m². In der Kontrollgruppe lag das enddiastolische Volumen bei 107,78 ± 13,74 ml/m² (ns). Das linksventrikuläre endsystolische Volumen (LVESV) war zum Einschlusszeitpunkt in beiden Gruppen ebenfalls gesteigert. Bei der Kontrollgruppe ergab dies Werte von durchschnittlich 75,9 ± 13,29 ml/m², in der Therapiegruppe Werte von 89,3 ± 29,7 ml/m² (ns).

Die Muskelmasse (MM) des Herzens war bei den Patienten der Kontrollgruppe mit durchschnittlich 103,2 ± 32,77 g/m² vermehrt. Die Patienten der Therapiegruppe wiesen Werte im unteren Normbereich auf (84,63 ± 34,83 g/m²) (ns).

Um die enddiastolische und –systolische Wandspannung σ aller Studienteilnehmer zu ermitteln, nahmen wir für den LVEDP geschätzte Druckwerte von 16 mmHg und für den LVESP Druckwerte von 130 mmHg an und multiplizierten diese mit dem Wandspannungsindex σ_i , der auf individuellen Messungen des linken Ventrikelvolumens und der myokardialen Masse basiert. Dabei ergaben sich zum Einschlusszeitpunkt sowohl in der Kontroll- als auch in der Therapiegruppe erhöhte diastolische und systolische Wandspannungswerte. Die diastolischen Werte der Wandspannung waren mit 4,09 ± 0,76 kPa in der Kontrollgruppe und mit 4,23 ± 0,76 kPa in der Therapiegruppe gleichermaßen wenig erhöht. Die systolischen Werte waren sowohl in der Kontroll- als auch in der Therapiegruppe mit 24,05 ± 3,38 kPa und 35,61 ± 14,12 kPa ebenfalls gesteigert. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen fanden sich nicht.

Die BNP-Konzentrationen der Herzinsuffizienzpatienten waren sowohl in der Kontrollgruppe wie auch in der Therapiegruppe erhöht (262,3 ± 196,3 pg/ml vs. 506,33 ± 265,2 pg/ml; ns).

Zusammenfassend wiesen die untersuchten Grundcharakteristika keine signifikanten Unterschiede zwischen Kontroll- und Therapiegruppe auf.

Enrolment

	<u>Total</u>	<u>Kontrolle</u>	<u>Therapie</u>	<u>p</u>
LVEDV(ml/m²)	102,52 ± 32,34	107,78 ± 13,74	97,3 ± 48,4	ns
LVESV(ml/m²)	82,61 ± 21,85	75,9 ± 13,29	89,3 ± 29,7	ns
LVEF (%)	24,89 ± 9,14	29,8 ± 3,31	19,9 ± 11,2	ns
MM (g/m²)	93,94 ± 31,92	103,2 ± 32,77	84,63 ± 34,83	ns
LV WSP dias (kPa)	4,16 ± 0,68	4,09 ± 0,76	4,23 ± 0,76	ns
LV WSP sys (kPa)	29,83 ± 11,16	24,05 ± 3,38	35,61 ± 14,12	ns

Abbildung 21: LAHN - Kardiale Messdaten zum Einschlusszeitpunkt

4.3 Schlafmedizinische Parameter zum Einschlusszeitpunkt

Um die schlafmedizinischen Parameter zu registrieren, wurde zu allen Untersuchungszeitpunkten bei jedem Patienten eine standardisierte Polysomnographie (PSG) mit begleitender Pulsoxymetrie durchgeführt.

Erfasst wurde dabei mittels EEG-Aufzeichnungen die totale Schlafzeit (TST) in Minuten. Im Durchschnitt schliefen alle Patienten zu Anfang $361,17 \pm 60,58$ min. Die Kontrollgruppe schlief $385,3 \pm 74,48$ min, die Therapiegruppe $337 \pm 43,3$ min.

Die Zeit im Bett (TIB) gibt die Gesamtaufnahmezeit der Registrierung zwischen dem Zubettgehen und Aufwachen der Patienten wieder. Diese lag bei unserer Patientenpopulation im Mittel bei $476,23 \pm 66,48$ min. $495,5 \pm 62,36$ min bei der Kontrollgruppe, $456,9 \pm 77,75$ min bei der Therapiegruppe.

Unterschieden wurden die verschiedenen Indizes der Apnoen, d.h. die Anzahl der Apnoen, bezogen auf die gesamte Schlafzeit (Anzahl/TST) und auf die Zeit im Bett (Anzahl/TIB).

Gemessen wurden die Gesamtanzahl der Apnoen (GA/TST) und die Hypopnoen (Hyp/TST), die zur Berechnung des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) nötig waren. Die Therapiegruppe wies Gesamtapnoen von $36,3 \pm 62,93$ /h auf.

Anhand dieser Daten wurde der AHI ermittelt, der in der Kontrollgruppe $27,5 \pm 20,26$ /h, in der Therapiegruppe $26,4 \pm 9,41$ /h betrug.

Von besonderer Wertigkeit waren in unserer Studie die zentralen Anteile der Apnoen (ZA/TST), die in der Kontrollgruppe zum Einschlusszeitpunkt bei $175,67 \pm 152,89$ lagen. Bei der Therapiegruppe ergaben sich zentrale Apnoen von durchschnittlich $106,7 \pm 80,41$.

Die Anzahl der obstruktiven Schlafstörungen, gemessen an der totalen Schlafzeit (OA/TST), lag zu Anfang bei 0 ± 0 in der Kontroll- und $1,3 \pm 1,15$ in der Therapiegruppe.

Die mittlere O₂-Sättigung betrug im Durchschnitt $95,95 \pm 2,11$ % und unterschied sich innerhalb der jeweiligen Gruppen nicht (Kontrollgruppe: $96 \pm 2,59$ %, Therapiegruppe: $95,9 \pm 2,1$ %).

Auch der Arousal-Index, bezogen auf die Zeit im Bett (TIB), stellte keinen statistisch signifikanten Unterschied innerhalb beider Gruppen dar. Die Kontrollgruppe präsentierte Werte von durchschnittlich $149,5 \pm 91,2$, die Therapiegruppe wies Werte von $151,5 \pm 17,7$ auf.

Anhand der Messungen von EOG, EEG und EMG wurde im Weiteren der Schlaf in verschiedene Schlafstadien unterteilt und bewertet.

Bei allen Patienten war das Verhältnis von den Schlafstadien zur totalen Schlafzeit gleich. Den geringsten Anteil machte das Stadium 1 mit $5,5 \pm 1,3$ % in der Kontrollgruppe und $5,3 \pm 3,07$ % in der Therapiegruppe aus. Stadium 2 stellte in beiden Gruppen den größten Anteil dar. Es ergaben sich Werte von $58,8 \pm 10,68$ % in der Kontroll- und $56,2 \pm 16,36$ % in der Therapiegruppe. Die Tiefschlafphasen Stadium 3 und 4 hatten einen Anteil von $22,5 \pm 14,15$ % (Kontrollgruppe) bis $21,1 \pm 8,94$ % (Therapiegruppe) an der totalen Schlafzeit.

Der REM-Schlaf (REM = „Rapid Eye Movement“) wurde mit $13,2 \pm 8,63$ % in der Kontrollgruppe und $17,5 \pm 10,8$ % in der Therapiegruppe registriert.

Durch Berechnung des prozentualen Anteils der TST an der TIB ($100 \times \text{TST/TIB}$) erfolgte die Einschätzung der Schlafeffizienz der Patienten. Diese lag bei $77,3 \pm 6,71$ % in der Kontrollgruppe und $75,7 \pm 18,3$ % in der Vergleichsgruppe.

Die Schlaflatenz, die die Zeit bis zum Einschlafen darstellt, war in der Kontrollgruppe mit $45,4 \pm 31,13$ min weit höher als in der Therapiegruppe, die durchschnittlich $16,2 \pm 14,23$ min brauchte, um einzuschlafen.

Es bestanden zum Einschlusszeitpunkt bei keinem der genannten Parameter statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Vergleichsgruppen.

Enrolment

	<u>Total</u>	<u>Kontrollgruppe</u>	<u>Therapiegruppe</u>	<u>p</u>
TST (min)	361,17 ± 60,58	385,3 ± 74,48	337 ± 43,3	ns
TIB (min)	476,23 ± 66,48	495,5 ± 62,36	456,9 ± 77,75	ns
OA/TST (Anz/TST)	0,67 ± 1,03	0 ± 0	1,3 ± 1,15	ns
ZA/TST (Anz/TST)	121,5 ± 129,53	175,67 ± 152,9	106,7 ± 80,41	ns
GA/TST (Anz/TST)	18,17 ± 44,5	0 ± 0	36,3 ± 62,93	ns
GAHI ((OA+ZA+GA+Hyp)/TST)	26,95 ± 14,14	27,5 ± 20,26	26,4 ± 9,41	ns
mittl. O2-Sättigung (%)	95,95 ± 2,11	96 ± 2,59	95,9 ± 2,1	ns
OA/TIB (Anz/TIB)	0,83 ± 1,33	0 ± 0	1,7 ± 1,5	ns
ZA/TIB (Anz/TIB)	177,5 ± 131,81	198,3 ± 147,1	156,7 ± 143,1	ns
GA/TIB (Anz/TIB)	20,33 ± 49,81	0 ± 0	40,7 ± 70,4	ns
GAHI ((OA+ZA+GA+Hyp)/TIB)	24,83 ± 10,68	24,4 ± 14,3	25,3 ± 8,87	ns
Arousal-Index TIB (n/h TIB)	150,5 ± 53,66	149,5 ± 91,2	151,5 ± 17,7	ns
Anteil NREM 1 TST (% TST)	5,42 ± 2,11	5,5 ± 1,3	5,3 ± 3,07	ns
Anteil NREM 2 TST (% TST)	57,53 ± 12,44	58,8 ± 10,68	56,2 ± 16,36	ns
Anteil NREM 3/4 TST (% TST)	21,8 ± 10,61	22,5 ± 14,15	21,1 ± 8,94	ns
Anteil REM TST (% TST)	15,38 ± 9,06	13,2 ± 8,63	17,5 ± 10,8	ns
Schlafeffizienz (%)	76,52 ± 12,38	77,3 ± 6,71	75,7 ± 18,3	ns
Schlaflatenz (min)	30,83 ± 26,91	45,4 ± 31,13	16,2 ± 14,23	ns

Abbildung 22: LAHN - Schlafmedizinische Messdaten zum Einschlusszeitpunkt

4.4 Änderung der kardialen Parameter zum Kontrolluntersuchungszeitpunkt

12 Wochen später erfolgte eine Kontrolluntersuchung (Follow-up), bei der dieselben kardiologischen Parameter wie eingangs mittels Kardio-MRT erhoben wurden.

Beim Follow-up zeigte sich im Vergleich zum Einschlusszeitpunkt in beiden Gruppen eine verbesserte Ejektionsfraktion. Es ergaben sich Werte von 22,5 bis 36,12 % ($32,47 \pm 6,96$ %). Nennenswert ist vor allem der Anstieg der Ejektionsfraktion in der Therapiegruppe von eingangs $19,9 \pm 11,2$ % auf nun $33,1 \pm 10,27$ % ($p = 0,206$, ns / p einseitig = $0,0383$, signifikant). In der Kontrollgruppe war nur ein unwesentlicher Anstieg von 2 % zu verzeichnen (ns).

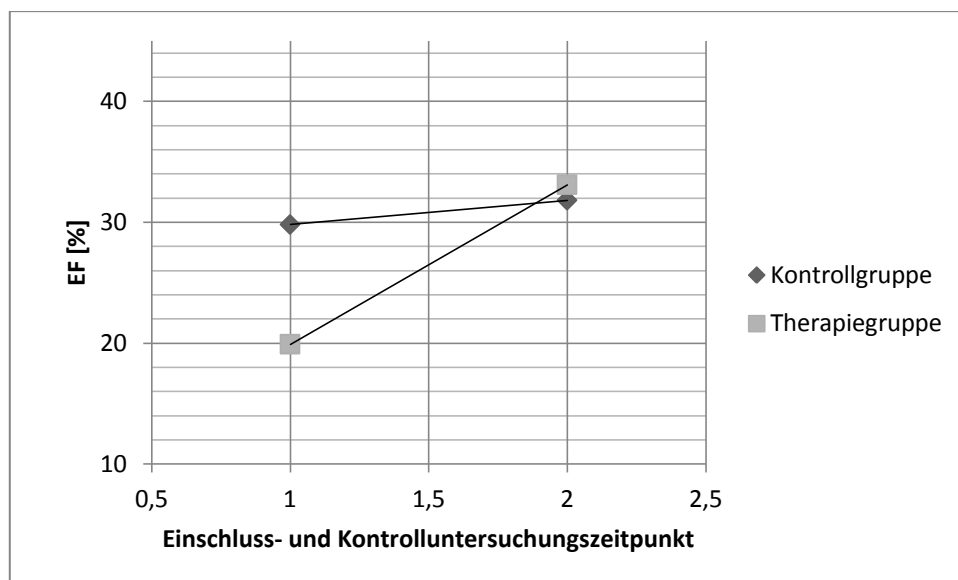


Abbildung 23: Entwicklung der Ejektionsfraktion in der Kontroll- und Therapiegruppe zum Einschluss- und Kontrolluntersuchungszeitpunkt

Neben dem linksventrikulären enddiastolischen Volumen hatte sich zur Kontrolluntersuchung auch das endsystolische Volumen in beiden Gruppen nichtsignifikant verbessert (ns). Das enddiastolische Volumen reduzierte sich von durchschnittlich $102,52 \pm 32,34$ ml/m² auf $93,21 \pm 26,15$ ml/m². Eine

Verbesserung fand geringfügig mehr in der Therapiegruppe statt (minus 10,6 ml/m² vs. 8,06 ml/m²; ns).

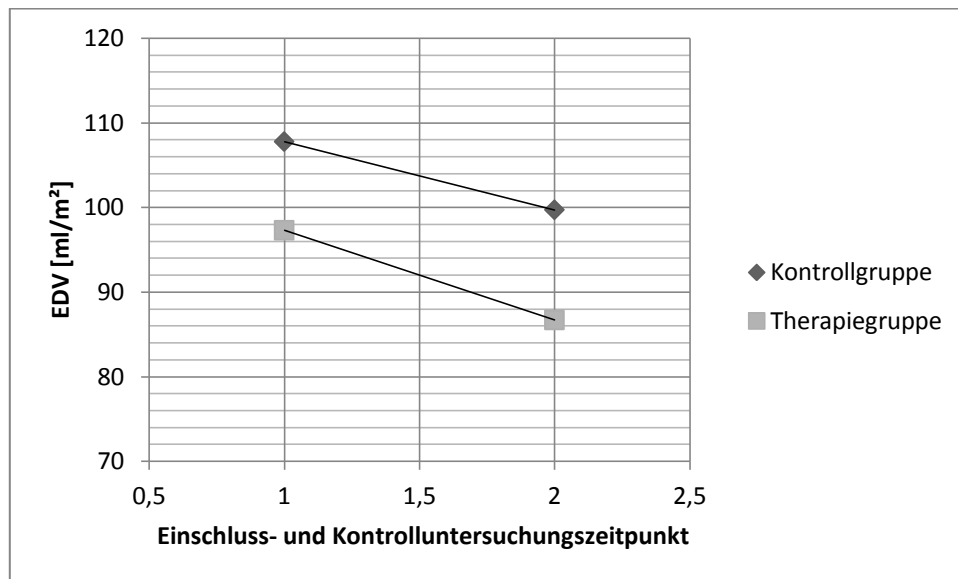


Abbildung 24: Entwicklung des enddiastolischen Volumens in der Kontroll- und Therapiegruppe zum Einschluss- und Kontrolluntersuchungszeitpunkt

Dazu fand hinsichtlich des endsystolischen Volumens eine deutliche Verbesserung zugunsten der Therapiegruppe statt. Hier konnte eine Reduktion von $89,3 \pm 29,7$ ml/m² auf $57,4 \pm 5,28$ ml/m² in der Therapiegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (von $75,9 \pm 13,29$ ml/m² auf $68,1 \pm 26,3$ ml/m²) erfasst werden (ns).

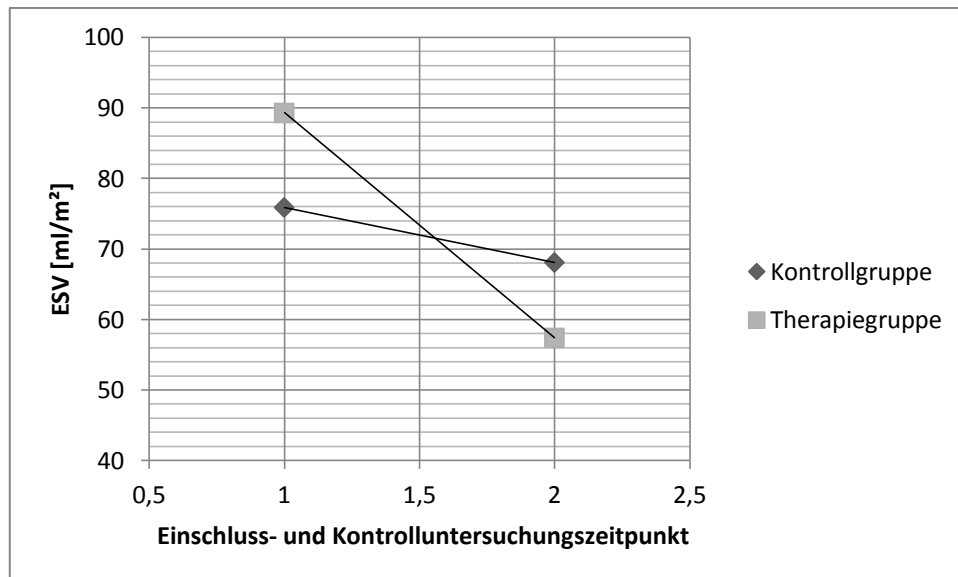


Abbildung 25: Entwicklung des endsystolischen Volumens in der Kontroll- und Therapiegruppe zum Einschluss- und Kontrolluntersuchungszeitpunkt

Bei der Muskelmasse (MM) des Herzens kam es zu keinen Änderungen in beiden Gruppen. Sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Therapiegruppe fand eine minimale Reduktion der myokardialen Masse statt. In der Kontrollgruppe von anfangs $103,2 \pm 32,77 \text{ g/m}^2$ auf $101 \pm 40,13 \text{ g/m}^2$ (ns), in der Therapiegruppe von $84,63 \pm 34,83 \text{ g/m}^2$ auf $84,5 \pm 17,97 \text{ g/m}^2$ (ns).

Von besonderer Bedeutung ist die Entwicklung der Wandspannung im Laufe der Studie. Zum Einschlusszeitpunkt waren sowohl die linksventrikuläre enddiastolische als auch die endsystolische Wandspannung in beiden Gruppen erhöht gewesen. Am Ende der Untersuchung war es jeweils zu einer Verbesserung der enddiastolischen Werte in den Normbereich gekommen; in der Kontrollgruppe stärker als in der Vergleichsgruppe (minus 0,33 vs. minus 0,27 kPa) (ns).

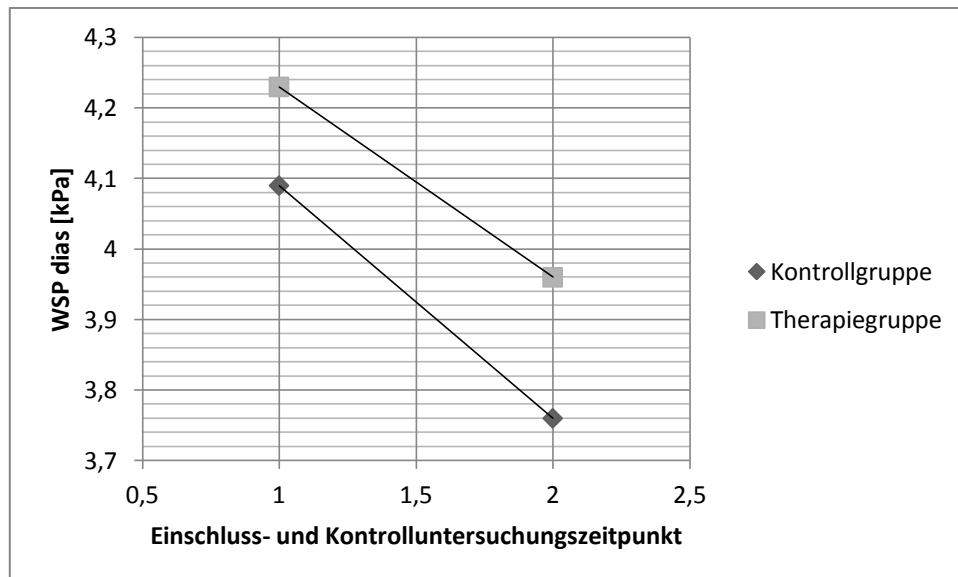


Abbildung 26: Entwicklung der linksventrikulären enddiastolischen Wandspannung in der Kontroll- und Therapiegruppe zum Einschluss- und Kontrolluntersuchungszeitpunkt

Deutlicher tritt dieser Verlauf bei den endsystolischen Wandspannungswerten hervor. Die Therapiegruppe hatte eine Reduktion der Wandspannung von $35,61 \pm 14,12$ kPa auf $22,61 \pm 6,12$ kPa (ns). Die Kontrollgruppe wies lediglich eine Verbesserung von 2,37 kPa auf (ns).

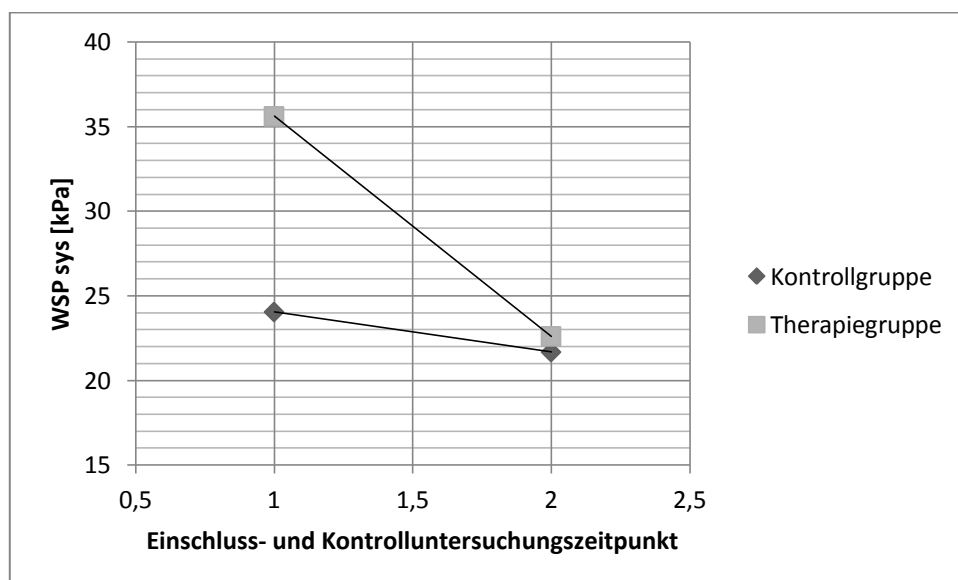


Abbildung 27: Entwicklung der linksventrikulären endsystolischen Wandspannung in der Kontroll- und Therapiegruppe zum Einschluss- und Kontrolluntersuchungszeitpunkt

In Relation zu der verbesserten Wandspannung kam es auch in Bezug auf die BNP-Werte zu einer Verbesserung in der Therapiegruppe. Der Laborparameter

verringerte sich von $506,33 \pm 265,2$ pg/ml auf $243,3 \pm 236,7$ pg/ml (ns). In der Kontrollgruppe kam es sogar zu einer weiteren Steigerung der Werte, einem Plus von durchschnittlich 188 pg/ml ($262,3 \pm 196,2$ pg/ml auf 450 ± 413 pg/ml; ns).

Neben der signifikanten Verbesserung der Ejektionsfraktion in der Therapiegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe war insgesamt ein Trend (ns) zur Verbesserung der Herzfunktion in der Therapiegruppe zu erkennen.

	<u>Kontrollgruppe</u>				<u>Therapiegruppe</u>			
	<u>Enrolment</u>	<u>Follow-up</u>	<u>p</u>	<u>p, einseitig</u>	<u>Enrolment</u>	<u>Follow-up</u>	<u>p</u>	<u>p, einseitig</u>
LVEF (%)	29,8 ± 3,31	31,81 ± 3,77	ns	0,2860	19,9 ± 11,2	33,1 ± 10,27	ns	0,0383
LVEDV(ml/m²)	107,78 ± 13,74	99,72 ± 36,83	ns	0,3054	97,3 ± 48,4	86,7 ± 15	ns	0,3731
LVESV(ml/m²)	75,9 ± 13,29	68,1 ± 26,3	ns	0,2158	89,3 ± 29,7	57,4 ± 5,28	ns	0,1271
MM (g/m²)	103,2 ± 32,77	101 ± 40,13	ns	0,4057	84,63 ± 34,83	84,5 ± 17,97	ns	0,4954
WSP dias (kPa)	4,09 ± 0,76	3,76 ± 0,19	ns	0,2749	4,23 ± 0,76	3,96 ± 0,78	ns	0,3935
WSP sys (kPa)	24,05 ± 3,38	21,68 ± 0,19	ns	0,1644	35,61 ± 14,12	22,61 ± 6,12	ns	0,0912

Abbildung 28: LAHN - Vergleich der kardialen Messdaten zum Einschluss- und Kontrolluntersuchungszeitpunkt bei ein- und zweiseitiger Testung

4.5 Änderung der schlafmedizinischen Parameter zum Kontrolluntersuchungszeitpunkt

Zur Kontrolluntersuchung 12 Wochen später wurden dieselben polysomnographischen Parameter wie eingangs erhoben.

Die totale Schlafzeit (TST) hatte sich in beiden Gruppen beim zweiten Aufenthalt verkürzt. In der Kontrollgruppe mit einem Minus von 24,4 Minuten etwas weniger als in der Therapiegruppe, deren durchschnittliche Schlafzeit sich auf $279,8 \pm 53,2$ min verringert hatte (ns).

Ebenso war die Zeit im Bett (TIB) im Vergleich zur Eingangsuntersuchung sowohl in der Kontroll- als auch in der Therapiegruppe minimiert. Die Kontrollgruppe befand sich im Mittel $486,6 \pm 28,34$ Minuten (ns), die Therapiegruppe $446,9 \pm 64,08$ Minuten im Bett (ns).

Von besonderem Interesse war der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) ein wichtiges Beurteilungskriterium unserer Studie. Der AHI verringerte sich in beiden Gruppen, jedoch erwartungsgemäß deutlich stärker in der therapierten Gruppe. In der Kontrollgruppe reduzierte sich der AHI von $27,5 \pm 20,26$ /h auf $19,4 \pm 19,83$ /h (ns) und in der Therapiegruppe signifikant von $26,4 \pm 9,41$ /h auf $4,7 \pm 4,01$ /h ($p < 0,05$; = 0,021, einseitig $p = 0,0504$).

Ein Augenmerk lag vor allem auf der Änderung der zentralen Atmungsstörungen. Parallel zum Wandel des AHI kam es im Verlauf in beiden Gruppen zu einer Reduktion der zentralen Apnoen. Betrug diese bei der Kontrollgruppe $107,7 \pm 132$ (ns), verringerte sich diese deutlich ausgeprägter in der Therapiegruppe. Anfangs noch mit $106,7 \pm 80,41$ zentralen Apnoen pro TST registriert, wies sie am Ende lediglich $19,3 \pm 22,5$ auf (ns).

Der Anteil der obstruktiven Apnoen an der totalen Schlafzeit veränderte sich im Rahmen der Studie in beiden Gruppen gegenläufig. In der Kontrollgruppe kam es zu einem geringfügigen Anstieg von 0 ± 0 auf $0,3 \pm 0,58$ (ns). Bei der Therapiegruppe lag im Folgenden keine einzige obstruktive Apnoe mehr vor (ns). Die Gesamtanzahl der Apnoen erhöhte sich bei der Kontrollgruppe auf 3 (ns), in der Therapiegruppe minimierte sich diese nennenswert um 36,3 (ns), sodass keine Gesamtapnoen mehr erfasst wurden (ns). Der Arousal-Index

änderte sich in der Kontrolluntersuchung in beiden Gruppen gleichermaßen. Er sank jeweils um 18,5 (ns).

Dagegen veränderten sich die Schlafstadien in den Vergleichsgruppen entgegengesetzt. In der Kontrollgruppe sanken die Anteile der Stadien 1, 3 und 4 am Gesamtschlaf, Stadium 2 und der REM-Schlaf nahmen hingegen zu. Im Kontrast dazu stiegen die Anteile der Stadien 1, 3 und 4 in der Therapiegruppe leicht an, Stadium 2 und der REM-Schlaf reduzierten sich geringfügig (ns).

Die Schlafeffizienz verringerte sich sowohl in der Kontrollgruppe von $77,3 \pm 6,71 \%$ auf $73,9 \pm 14,65 \%$ (ns) als auch in der Therapiegruppe von $75,7 \pm 18,3 \%$ auf $62,8 \pm 11,06 \%$ (ns).

Die Schlaflatenz nahm in der Kontrollgruppe um 30 Minuten ab (ns), erhöhte sich jedoch in der Therapiegruppe um 31,1 Minuten (ns).

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Kontroll- und Therapiegruppe waren in Bezug auf den AHI vorzufinden, weiterhin wies auch hier die therapierte Gruppe einen Trend (ns) zur Verbesserung im Speziellen bei den zentralen Schlafapnoen auf.

	<u>Kontrollgruppe</u>				<u>Therapiegruppe</u>			
	<u>Enrolment</u>	<u>Follow-up</u>	<u>p</u>	<u>p₁ einseitig</u>	<u>Enrolment</u>	<u>Follow-up</u>	<u>p</u>	<u>p₁ einseitig</u>
TST (min)	385,3 ± 74,48	360,9 ± 79,8	ns	0,0265	337 ± 43,3	279,8 ± 53,2	ns	0,2028
TIB (min)	495,5 ± 62,36	486,6 ± 28,34	ns	0,3667	456,9 ± 77,75	446,9 ± 64,08	ns	0,3446
OA/TST (Anz/TST)	0 ± 0	0,3 ± 0,58	ns	0,2113	1,3 ± 1,15	0 ± 0	ns	0,0918
ZA/TST (Anz/TST)	175,67 ± 152,89	107,7 ± 132	ns	0,1102	106,7 ± 80,41	19,3 ± 22,5	ns	0,1139
GA/TST (Anz/TST)	0 ± 0	3 ± 5,2	ns	0,2113	36,3 ± 62,93	0 ± 0	ns	0,2113
GAHI ((OA+ZA+GA+Hyp)/TST)	27,5 ± 20,26	19,4 ± 19,83	ns	0,1994	26,4 ± 9,41	4,7 ± 4,01	0,021	0,0504
mittl. O2- Sättigung (%)	96 ± 2,59	95,07 ± 1,68	ns	0,2272	95,9 ± 2,1	95,4 ± 1,33	ns	0,3364
OA/TIB (Anz/TIB)	0 ± 0	0,3 ± 0,6	ns	0,2113	1,7 ± 1,5	0 ± 0	ns	0,0997
ZA/TIB (Anz/TIB)	198,3 ± 147,1	164 ± 161,08	ns	0,2923	156,7 ± 143,1	24,3 ± 24,01	ns	0,1449
GA/TIB (Anz/TIB)	0 ± 0	11 ± 19,05	ns	0,2113	40,7 ± 70,4	0 ± 0	ns	0,2113
GAHI ((OA+ZA+GA+Hyp)/TIB)	24,4 ± 14,3	21,7 ± 19,25	ns	0,3895	25,3 ± 8,87	3,9 ± 3,3	0,02	0,0448

Arousal- Index TIB (n/h TIB)	149,5 ± 91,2	131 ± 50,12	ns	0,2295	151,5 ± 17,7	133 ± 45,25	ns	0,2584
Anteil NREM1 TST (% TST)	5,5 ± 1,3	3,7 ± 2,5	ns	0,2072	5,3 ± 3,07	11,9 ± 6,77	ns	0,0494
Anteil NREM2 TST (% TST)	58,8 ± 10,68	61,1 ± 7,97	ns	0,3838	56,2 ± 16,36	54,1 ± 2,32	ns	0,4243
Anteil NREM3/4 TST (% TST)	22,5 ± 14,15	19,1 ± 16,2	ns	0,2515	21,1 ± 8,94	21,6 ± 9,91	ns	0,4545
Anteil REM TST (% TST)	13,2 ± 8,63	16,1 ± 8,26	ns	0,0344	17,5 ± 10,8	12,7 ± 8,89	ns	0,3534
Schlafeffizienz (%)	77,3 ± 6,71	73,9 ± 14,65	ns	0,2685	75,7 ± 18,3	62,8 ± 11,06	ns	0,1687
Schlaflatenz (min)	45,4 ± 31,13	15,4 ± 17,48	ns	0,0328	16,2 ± 14,23	47,3 ± 49,66	ns	0,1370

Abbildung 29: LAHN - Vergleich der schlafmedizinischen Messdaten zum Einschluss- und Kontrolluntersuchungszeitpunkt bei ein- und zweiseitiger Testung

5. Diskussion

Die chronische Herzinsuffizienz gehört zu den wichtigsten internistischen Erkrankungen der westlichen Welt und trägt mit ihrer hohen Prävalenz und schlechten Prognose entscheidend zu Morbidität und Mortalität der Gesellschaft bei (5. Dekade: 1 %, 6. Dekade: 3 %, 8. Dekade: 10 %, m:w = 1,5:1). Schlafbezogene Atmungsstörungen gelten als zusätzliche Risikofaktoren, die zu einer Verschlechterung des Krankheitszustands und der Prognose führen, wobei gegenseitige Einflüsse bislang noch kontrovers gesehen werden.

Ziel der vorliegenden prospektiven Marburger LAHN-Studie war es, einen etwaigen Einfluss der nasalen Ventilationstherapie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und überwiegend zentraler Schlafapnoe auf die linksventrikuläre Funktion, das linksventrikuläre Volumen und die linksventrikuläre Wandspannung zu untersuchen und zu bewerten. Die genaue Bestimmung der kardialen Parameter erfolgte aufgrund seiner Präzision durch das Kardio-MRT, dem Goldstandard für nichtinvasive Messungen.

Es liegen uns Daten von 6 herzinsuffizienten Patienten vor, die zu Anfang durchschnittlich eine linksventrikulären Ejektionsfraktion von 24,89 % und durchschnittlich einen AHI von 26,95 /h mit einem zentralen Anteil von über 50 % aufwiesen. Nach Randomisierung behielt die Kontrollgruppe die medikamentöse leitliniengerechte Herzinsuffizienztherapie bei. Die Behandlungsgruppe erhielt zusätzlich eine 12-wöchige nasale Ventilationstherapie (nCPAP). Zum Einschlusszeitpunkt bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Vergleichsgruppen.

Die vorliegende Studie zeigt, dass sich eine nasale Ventilationstherapie bei herzinsuffizienten Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen sowohl positiv auf die kardiale Funktion als auch auf die Schlafatmungsstörungen auswirken kann.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe fand in der behandelten Therapiegruppe eine signifikante Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion statt ($p = 0,0383$, einseitig). Dies lässt vermuten, dass eine CPAP-Therapie die kardiale

Funktion verbessert, und bestätigt Ergebnisse aus Untersuchungen von Arzt et al. (Arzt, Floras et al. 2007) und Bradley et al. (Bradley, Logan et al. 2005).

Zudem reduzierte sich in unserer Studie erwartungsgemäß der AHI durch die CPAP-Therapie in der Behandlungsgruppe signifikant mehr als in der konservativ behandelten Vergleichsgruppe ($p = 0,021$). Es zeigte sich dabei ebenso ein Trend (ns) zur Verbesserung der zentralen Schlafapnoen.

Bezüglich der systolischen Wandspannung konnte zwar keine signifikante Verbesserung in der Therapiegruppe erzielt werden (ns), doch verbesserte sich die systolische Wandspannung deutlich stärker in der therapierten Gruppe als in der Kontrollgruppe.

In unserer Studie zeigte sich nach 12 Wochen in der Therapiegruppe eine Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion von anfangs $19,9 \pm 11,2$ % auf $33,1 \pm 10,27$ %. Dieser Unterschied war signifikant und passt zu Ergebnissen von Naughton et al. aus dem Jahre 1998 (Naughton, Liu et al. 1995; Naughton 1996). Dabei waren in einer randomisierten, kontrollierten Studie 29 chronisch herzinsuffiziente Patienten mit zentraler Schlafapnoe untersucht worden, bei denen eine LVEF-Verbesserung von $7,7 \pm 2,5$ % in der CPAP-behandelten Gruppe festgestellt wurde.

Ähnliche Ergebnisse erzielte auch die Multi-Center-Studie CANPAP („Canadian Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) for Patients with Central Sleep Apnea (CSA) and Heart Failure“), bei der 258 Patienten mit einer Herzinsuffizienz und zentraler Schlafapnoe untersucht worden waren. Die Patienten, bei denen durch die CPAP-Therapie die zentralen Schlafapnoeereignisse suffizient reduziert werden konnten, erlebten eine signifikante Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (Arzt, Floras et al. 2007).

Wichtig zu erwähnen sind hierbei auch Ergebnisse von Arzt et al. (Arzt, Schulz et al. 2005). Dessen prospektive, kontrollierte Studie umfasste 26 herzinsuffiziente Patienten mit zentraler Schlafapnoe und beschrieb die Auswirkung einer CPAP-Therapie auf die ventilatorische Effizienz der herzinsuffizienten Patienten bei Belastung. Dabei fanden sie heraus, dass sich durch die CPAP-Therapie sowohl eine Minderung der zentralen Schlafapnoe

als auch eine signifikante Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion erzielen ließ. Arzt erklärt sich die Überlegenheit der CPAP-Therapie gegenüber anderen Verfahren durch drei wesentliche Mechanismen: zum einen wird durch eine Abnahme von Vor- und Nachlast die Herzfunktion gesteigert. Dies geschieht durch einen CPAP-induzierten, erhöhten intrathorakalen Druck, der den venösen Rückstrom zum Herzen und damit die Vorlast senkt (Naughton, Rahman et al. 1995; Mehta, Liu et al. 2000; Arzt, Floras et al. 2007). Derselbe intrathorakale Druck führt ebenfalls zu einer Verringerung der Schwingungsamplitude dieses Drucks und damit zu einer Abnahme des transmuralen linksventrikulären Drucks (Naughton, Rahman et al. 1995; Arzt, Floras et al. 2007), was später noch bei der Auswertung der Wandspannung von Bedeutung sein wird. Die Nachlast sinkt. Die CPAP-Behandlung verringert den bei Herzinsuffizienten meist erhöhten Sympathikotonus. Zusätzlich scheint CPAP aber auch über eine Reduktion der gesteigerten CO₂-Sensibilität bei herzinsuffizienten Patienten zu einer Steigerung der ventilatorischen Effizienz beizutragen.

Andere Studien von Bradley und Kollegen unterstreichen die Effektivität der CPAP-Therapie hinsichtlich einer verbesserten Auswurfleistung des Herzens ebenfalls (Bradley, Holloway et al. 1992).

Hinsichtlich des linksventrikulären enddiastolischen (EDV) und endsystolischen (ESV) Volumens konnten in unserer Untersuchung keine signifikanten Unterschiede zwischen der Therapie- und Kontrollgruppe beobachtet werden. Die Kontrollgruppe verzeichnete eine Verbesserung von 8,06 ml/m², die Therapiegruppe reduzierte ihr enddiastolisches Volumen um 10,6 ml/m².

Dagegen ließ sich jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe ein deutlicher Trend (ns) zur Verbesserung bezüglich des linksventrikulären endsystolischen Volumens in der Therapiegruppe eruieren. Die Therapiegruppe hatte sich in der Nachuntersuchung um 31,9 ml/m² verbessert.

Vergleicht man unsere Beobachtungen mit den Ergebnissen von Mehta und Kollegen aus Toronto, ähneln sich diese. Mehta et al. untersuchten in ihrer Arbeit die Effektivität der CPAP-Therapie hinsichtlich der links- und rechtsventrikulären Volumina bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie

(ICM) im Vergleich zu Patienten, die an einer idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie (DCM) erkrankt waren (Mehta, Liu et al. 2000). Sie nahmen an, dass die CPAP-Therapie größere Erfolge in der Gruppe der Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie verzeichnen würde und erklärten dies durch die bessere Compliance der Ventrikel (geringere Fibrosierung) bei idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie. Wie auch in unserer Studie galten als Einschlusskriterien unter anderem: LVEF ≤ 45 %, stabiler klinischer Status, kein Herzinfarkt in den vorherigen 3 Monaten. Sie kamen zu folgenden 4 Ergebnissen: Erstens stellte sich die CPAP-Therapie bei Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie hinsichtlich LVEDV, LVESV, RVEDV und RVESV effektiver dar als bei Patienten, die an einer ischämischen Kardiomyopathie leiden, und bestätigte somit ihre Hypothese. Zweitens erfuhren die Patienten mit DCM durch die nasale Ventilationstherapie eine signifikante Verbesserung ihrer rechtsventrikulären Volumina. Drittens und für unseren Vergleich von besonderer Bedeutung: die linksventrikulären Volumina ließen sich nur nichtsignifikant reduzieren. Diese nichtsignifikante Änderung der LVEDV und LVESV konnte in unserer Studie bestätigt werden. Zuletzt stellten sie noch fest, dass die DCM-Patienten, die anfangs die größten kardialen Volumina aufwiesen, die größte CPAP-induzierte Abnahme der kardialen Parameter erfuhren. Dies galt sowohl für die enddiastolischen als auch endsystolischen Volumina und konnte in der vorliegenden Arbeit für die endsystolischen Volumina ebenfalls bekräftigt werden.

Die Tatsache, dass sich die linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Volumina durch die CPAP-Therapie nur nichtsignifikant beeinflussen lassen, war auch schon in anderen Arbeiten von Shi und Mitarbeitern (Mehta, Liu et al. 2000) berichtet worden. Die Ursache liegt darin begründet, dass die linke Ventrikelwand dicker als die des rechten Ventrikels ist, wodurch er weniger sensitiv auf Veränderungen des Pre- und Afterloads durch die CPAP-Behandlung reagiert. Intrathorakale Druckschwankungen haben somit weniger Einfluss auf die linksventrikulären Volumina.

Die Werte der Muskelmasse stellten sich beim Vergleich von Einschlussuntersuchung zu Kontrolluntersuchung sowohl in der Kontroll- als

auch in der Therapiegruppe fast unverändert dar. Die CPAP-Therapie schien also keinerlei Auswirkung auf die myokardiale Muskelmasse zu haben.

Die Auswirkung einer 12-wöchigen CPAP-Therapie bei herzinsuffizienten Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen auf die ventrikuläre Wandspannung war bisher in keiner der vorherigen Studien untersucht worden. Aus früheren Untersuchungen ist anzunehmen, dass eine erhöhte kardiale Wandspannung mit einer Verschlechterung der Prognose der Herzinsuffizienz in Zusammenhang steht und für die progrediente LV-Dilatation wesentlich verantwortlich ist. Erklärt wird dies durch eine ineffektive Hypertrophie durch Fibrosierung mit zusätzlicher Nekrose, die durch eine dauerhaft erhöhte Wandspannung verursacht werden. Zudem ist eine erhöhte linksventrikuläre Wandspannung sowohl mit Arrhythmien als auch mit einer reduzierten Herzfrequenzvariabilität assoziiert, was für einen gestörten autonomen Tonus spricht (Alter, Rupp et al.; Koehler, Apelt et al. 2012; Koehler, Penzel et al. 2002; Koehler, Reinke et al. 2011; Alter, Rupp et al. 2008; Alter, Wagner et al. 2013).

Die ventrikuläre Wandspannung ist deswegen für die künftigen Therapieansätze der chronischen Herzinsuffizienz mit schlafbezogenen Atmungsstörungen von bedeutender Relevanz. Empfehlungen zufolge sollte sie künftig als prognostischer Marker der Herzinsuffizienz in Erwägung gezogen werden (Alter, Rupp et al. ; Alter, Wagner et al. 2013).

Für die Ermittlung der Wandspannung stehen diverse Untersuchungsmethoden zur Verfügung. Wir beschränkten uns in unserer Arbeit auf das Kardio-MRT, das zurzeit als Goldstandard für die nichtinvasive Messung der links- und rechtsventrikulären Dimensionen, der Muskelmasse und der Funktion des Herzens bei herzinsuffizienten Patienten gilt. Sie zeichnet sich durch höchste Präzision und Reproduzierbarkeit aus und stellt die Referenzmethode zur volumetrischen Erfassung der kardialen Geometrie dar.

In der vorliegenden Studie war die linksventrikuläre Wandspannung unter Verwendung der linksventrikulären Masse, dem linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Volumen berechnet worden.

In unserer Arbeit war durch die CPAP-Therapie in der Behandlungsgruppe weder bezüglich der diastolischen Wandspannung noch bezüglich der systolischen Wandspannung ein signifikanter Unterschied zwischen Einschlusszeitpunkt und Follow-up-Untersuchung verzeichnet worden, jedoch lässt sich ein Trend (ns) zur Verbesserung der systolischen Wandspannung erkennen. Somit scheint die CPAP-Therapie durchaus einen positiven Effekt auf die kardiale Wandspannung zu haben.

In einer Studie von 1995 untersuchten Naughton et al. den Effekt der CPAP-Therapie auf den intrathorakalen und linksventrikulären transmuralen Druck bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz (Naughton, Rahman et al. 1995). Bei der Untersuchung von 15 herzinsuffizienten Patienten und 9 gesunden Kontrollen bestätigte sich die Annahme, dass die CPAP-Therapie bei den erkrankten Patienten eine Reduktion des transmuralen Druckgradienten und damit der linksventrikulären systolischen Wandspannung bewirkt. Die nasale Ventilationstherapie induzierte eine positive Druckerhöhung, die sich über das Bronchialsystem und den Ösophagus auf den gesamten Thorax übertrug. Das Herz wurde diesem erhöhten Umgebungsdruck ausgesetzt, was eine Abnahme des transmuralen Druckgradienten, der sich aus der Differenz zwischen ventrikulären (Innen-) Druck und Umgebungsdruck zusammensetzt, zur Folge hatte. Neben der Reduktion der linksventrikulären Wandspannung prophezeiten sie auf lange Sicht einen Rückgang der LV-Dilatation.

Wie bereits erwähnt, sind durch eine Abnahme der ventrikulären Wandspannung günstige prognostische Effekte in Bezug auf die Herzinsuffizienz anzunehmen. Als Zeichen einer verbesserten reduzierten Wandspannung gelten verminderte Serumkonzentrationen der Surrogatmarker, wie beispielsweise dem BNP, welche bei einer Volumen- oder Drucküberbelastung des Herzens und erhöhter myokardialer Wandspannung vermehrt freigesetzt werden (Alter, Rupp et al. 2007; Alter, Rupp et al. 2008). Aus Untersuchungen von Tasci und Kollegen ging hervor, dass sich durch eine nasale Ventilationstherapie diese Marker senken lassen (Tasci, Manka et al. 2006). Diese These konnte in unserer Studie unterstützt werden. In Relation zur

verbesserten Wandspannung kam es auch in Bezug auf die BNP-Werte zu einem Trend (ns) zur Verbesserung in der CPAP-behandelten Gruppe.

In unserer Untersuchung erhielten die Patienten der Therapiegruppe über 12 Wochen eine CPAP-Therapie. Bei der Nachuntersuchung zeigte sich, dass durch CPAP der AHI von ursprünglich $26,4 \pm 9,41$ /h zum Zeitpunkt 1 auf $4,7 \pm 4,01$ /h zum Zeitpunkt 2 gesunken war. Dieser Unterschied fiel signifikant aus. Die CPAP-Therapie erwies sich somit in den 12 Wochen als effektiv. Dass eine CPAP-Therapie die Anzahl der Hypopnoen bzw. Apnoen signifikant reduzieren kann und damit die Qualität des Schlafes entscheidend verbessert, gilt mittlerweile als unumstritten und war Gegenstand vieler verschiedener Untersuchungen. Nennenswert ist hierbei die 2005 durchgeführte Studie von Arzt et al., die bewies, dass sich bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz und einer zentralen Schlafapnoe der AHI nach einer 12-wöchigen CPAP-Therapie signifikant verbesserte (Arzt, Schulz et al. 2005). Selbiges galt für die oben bereits erwähnte Studie von Naughton et al. Auch sie detektierten eine signifikante Verbesserung der Apnoen und Hypopnoen unter Anwendung einer nasalen Ventilationstherapie (Naughton, Liu et al. 1995).

Ähnliche Ergebnisse erzielte ebenfalls die bereits erwähnte CANPAP-Studie, bei der 258 Patienten mit einer Herzinsuffizienz und zentraler Schlafapnoe untersucht worden waren. Die Patienten, die auf CPAP eingestellt worden waren, hatten deutlich weniger Atemereignisse als die Patienten, die „nur“ medikamentös optimal versorgt wurden. Dies konnte auch in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden (Arzt, Floras et al. 2007).

Parallel zu den Ergebnissen des AHI ergab die Nachuntersuchung der Therapiegruppe 12 Wochen später, dass sich neben dem AHI ebenso die Anzahl der zentralen Schlafapnoen deutlich verbessert hatte. Von eingangs $106,7 \pm 80,41$ /h reduzierten sich die zentralen Schlafereignisse durch die CPAP-Therapie auf $19,3 \pm 22,5$ /h. Es konnte damit zwar kein signifikanter Unterschied zwischen Zeitpunkt 1 und 2 verzeichnet werden, doch ließ sich ein Trend erkennen, dass sich durch die CPAP-Therapie eine Verbesserung der zentralen Schlafapnoen erzielen lässt.

Somit kann festgestellt werden, dass sich ein Trend (ns) zur Verbesserung der zentralen Schlafapnoen durch die angewandte CPAP-Therapie ergibt.

Dies unterstreichen die Untersuchungsergebnisse von Bradley und Kollegen, die in ihrer Studie 2005 ebenfalls eine Verbesserung der zentralen Schlafapnoen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz durch die CPAP-Therapie beobachten konnten (Bradley, Logan et al. 2005).

5.1 Limitationen der Studie

Die Hauptlimitation der vorliegenden Arbeit besteht in der geringen Fallzahl. Im Zeitraum von Juni 2009 bis März 2011 wurden 112 ambulante und stationäre Patienten mit Herzinsuffizienz gescreent. Lediglich 9 herzinsuffiziente Patienten mit Schlafatmungsstörungen konnten davon in die Studie eingeschlossen werden und 6 vollendeten die Studie.

Damit ist die Möglichkeit der Auswertung erschwert und die Aussagekraft naturgemäß limitiert. Ziel dieser Pilotstudie war jedoch die grundsätzliche MRT-basierte Erfassung von Änderungen der kardialen Funktion und Morphologie durch eine CPAP-Therapie bei Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen.

Es waren deutlich weniger Studienpatienten als gewünscht. Die Rekrutierung der Studienpopulation war in erster Linie erschwert durch das Vorhandensein eines Herzschrittmachers oder Defibrillators bei Patienten mit einer schwergradig eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion von $\leq 30 - 35$ %. Eine MRT-Untersuchung ist bei diesen Patienten nicht möglich. Dadurch kam der Großteil der gescreenten Patienten (85 %) für unsere Studie nicht infrage. Dazu kam, dass der Anteil der obstruktiven Schlafapnoen im Vergleich zu den zentralen Anteilen bei unseren untersuchten Patienten oft überwog oder das Ausmaß des Apnoe-Hypopnoe-Index nicht ausreichend war. Darüber hinaus sorgten eine Reihe weiterer Ausschlusskriterien dafür, dass nur wenige Patienten eingeschlossen werden konnten. Dazu zählen das Auftreten von

Malignomen während des stationären Aufenthalts oder eine progredient verlaufende Niereninsuffizienz, die nicht mit einer MRT-Untersuchung zu vereinbaren ist. Zudem wünschten 4 Patienten keine Studienteilnahme, obwohl sie alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten.

Der etwaige Einfluss der nasalen Ventilationstherapie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und überwiegend zentraler Schlafapnoe auf die linksventrikulären Funktionsparameter, ermittelt durch das Kardio-MRT, sollte in einer grösser angelegten prospektiven Studie weiter untersucht werden, um unsere Ergebnisse zu bekräftigen.

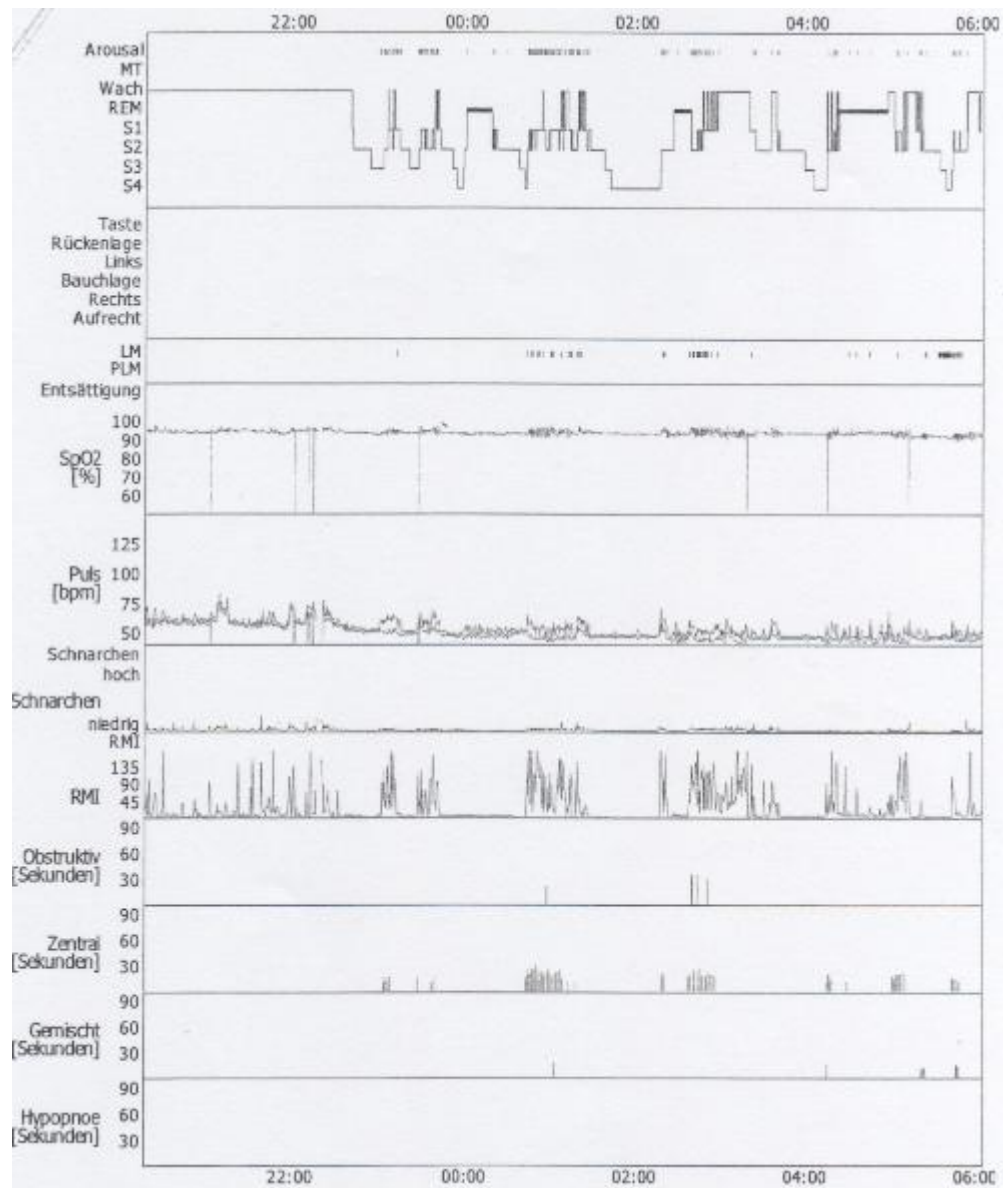
In der Behandlung von Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe ist die CPAP-Therapie bereits fest etabliert. Es ist denkbar, dass sich die CPAP-Therapie auch positiv auf Schlafstörungen anderer Art auswirkt. Sie könnte zudem bei herzinsuffizienten Patienten ohne bestimmte Schlafatmungsstörungen positive Wirkungen entfalten und als ergänzende Therapieoption in Zukunft in Betracht gezogen werden. Da dies jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit war, sind diese Hypothesen aus der vorliegenden Arbeit nicht ableitbar. Es könnte jedoch Aufgabe weiterer Arbeiten sein, diese Aspekte näher zu beobachten.

V. Anhang

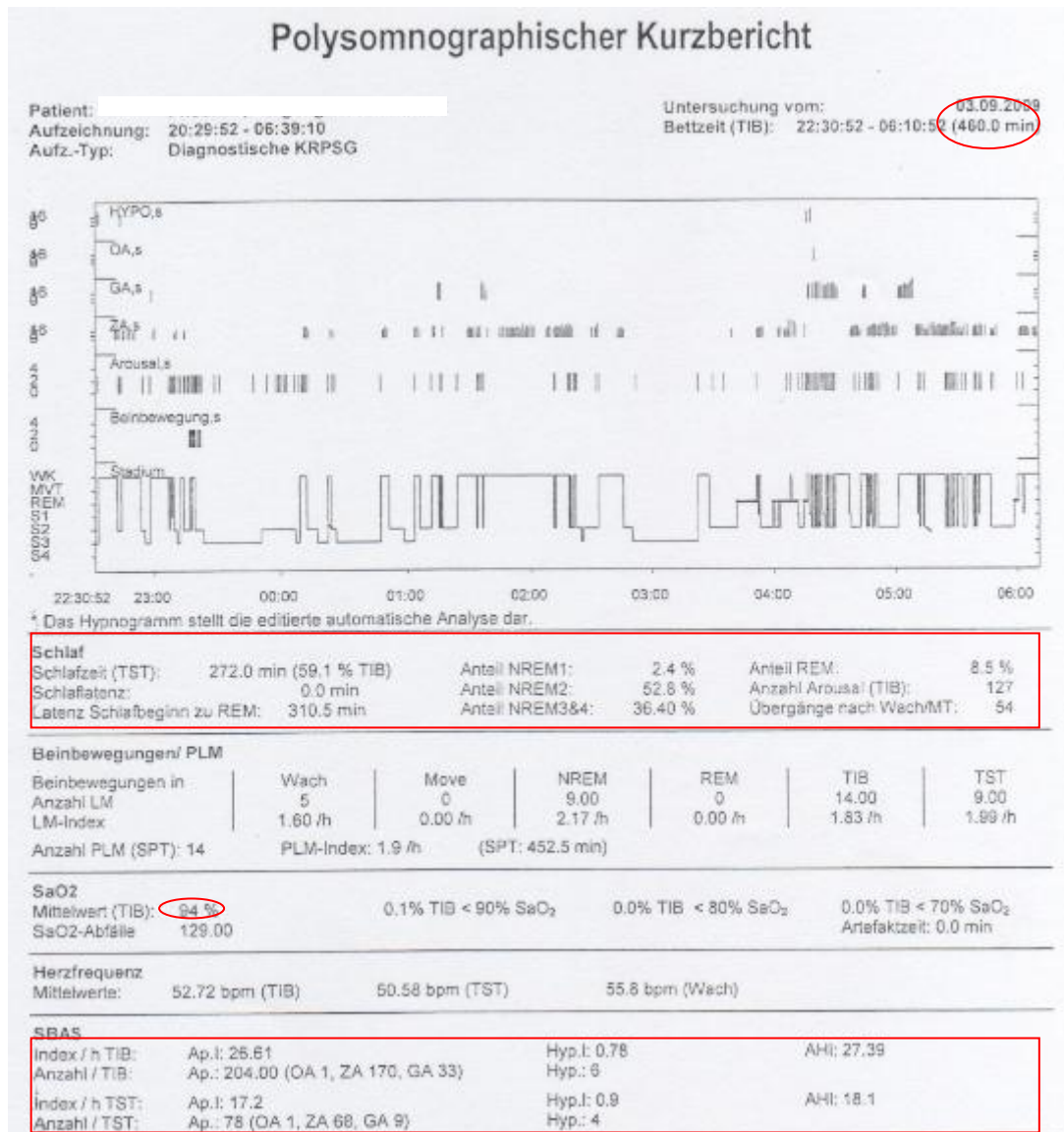
a) Polysomnographien aller Studienteilnehmer

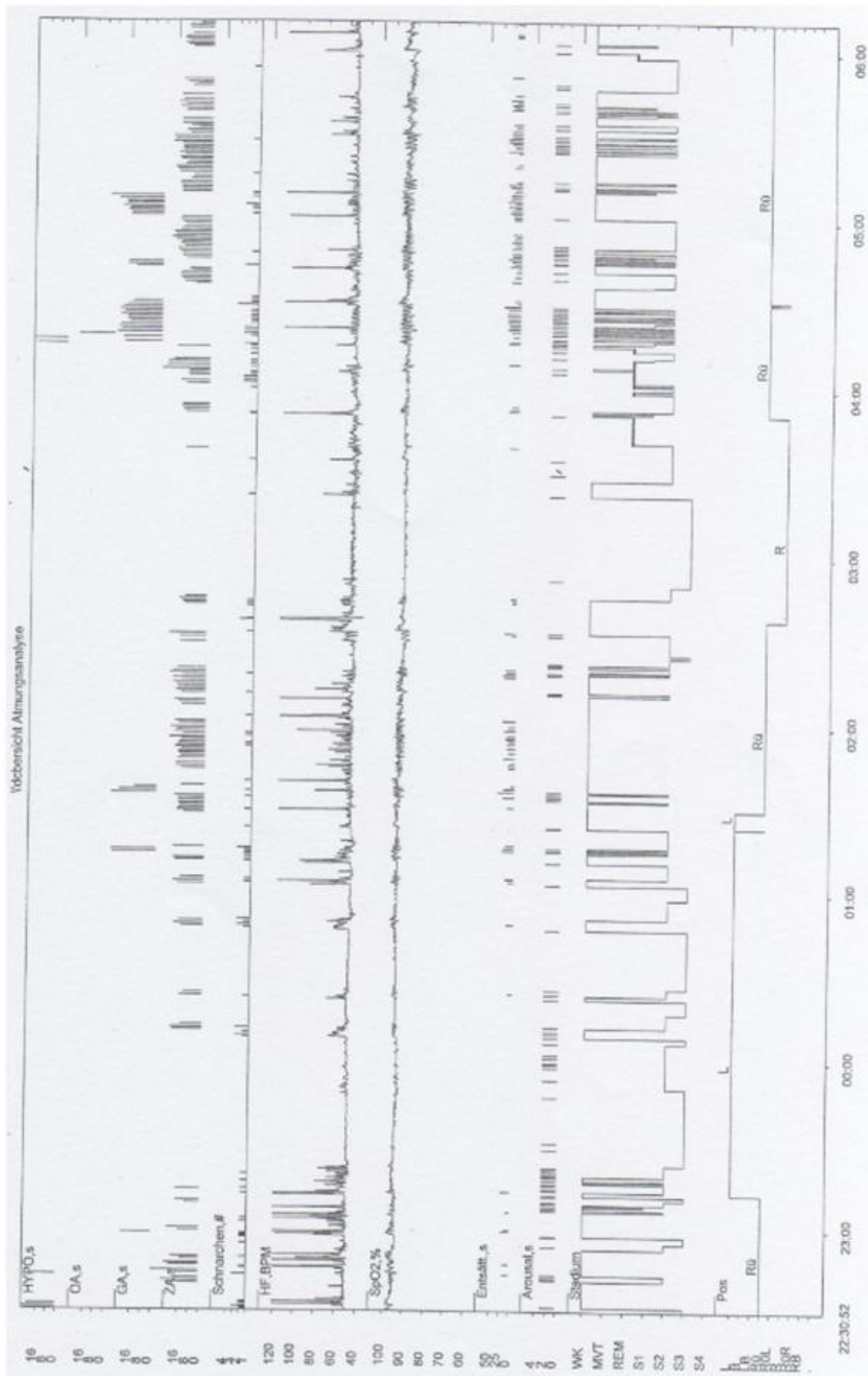
1.1 Patient 1 zum Einschlusszeitpunkt:

Polysomnographischer Kurzbericht					
Patient: [REDACTED]			Untersuchung vom: 03.06.2009		
Aufzeichnung: 19:38:35 - 05:37:23			Bettzeit (TIB): 22:29:33 - 05:33:43		
			Bettzeit (TIB): 424,2 min		
Schlaf	Schlafzeit (TST): 300,5 min (70,8% TIB)		Anteil NREM1: 4,3% TST		Anteil REM: 6,3% TST
	Schlaflatenz: 15,1 min		Anteil NREM2: 50,6% TST		Anzahl Arousal: 114
	Latenz Schlafbeginn zu REM: 170,0 min		Anteil NREM3&4: 38,8% TST		Übergänge nach Wach: 42
	Wachzeit in Schlafperiode: 108,6 min				
PLM	PLM-Index: 0,0 n/h TIB		PLMS-Index: 0,0 n/h TST		PLMS+Ar.: 0,0 n/h TST
SaO ₂	Mittelwert: 93,2 %		Dauer < 90% SaO ₂ 0,2 min		Dauer < 80% SaO ₂ 0,0 min
	SaO ₂ -Abfälle: 0		Oxyg. Desat. Index: 0,0 /h		Mittelwert REM: 92,4 %
Herzf.	Mittelwert: 50,1 bpm		Minimum: 26,2 bpm		Maximum: 195,6 bpm
					Standardabw.: 5,9 bpm
CPAP	Median: -1,0 cmH ₂ O		Maximum: -1,0 cmH ₂ O		Minimum: -1,0 cmH ₂ O
SBAS	Anzahl/TST (n):	Ap.: 60 (OA 0, ZA 60, GA 0)	Hyp.: 0		ObS.: 0
	Index (n/h TST):	Ap.I.: 12,0	Hyp.I.: 0,0 AHI: 12,0		ObS.I.: 0,0 RDI (TST): 12,0 /h
	Anzahl/TIB (n):	Ap.: 107	(OA 0, ZA 107, GA 0)		Hyp.: 0
	Index (n/h TIB):	Ap.I.: 15,1	Hyp.I.: 0,0 AHI: 15,1		ObS.I.: 0,0 RDI (TIB): 15,1 /h



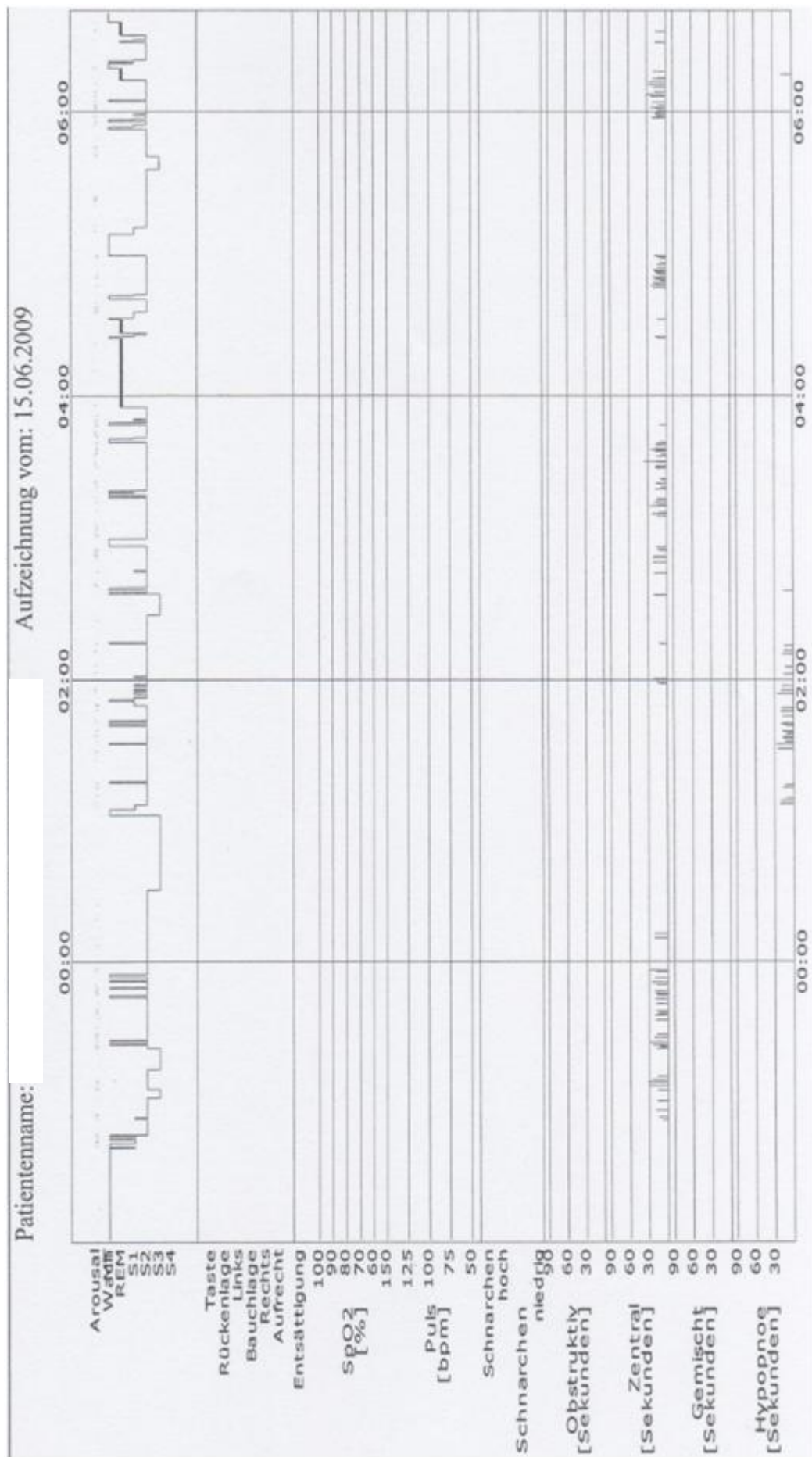
1.2 Patient 1 zum Kontrolluntersuchungszeitpunkt:





2.1 Patient 2 zum Einschlusszeitpunkt:

Polysomnographischer Kurzbericht				
Patient: [REDACTED]		Untersuchung vom: 15.06.2009		
Aufzeichnung: 22:00:06 - 07:00:01		Bettzeit (TIB): 22:00:14 - 06:42:54		
		Bettzeit (TIB): 522,7 min		
Schlaf	Schlafzeit (TST): 440,0 min (84,2% TIB)		Anteil NREM1: 5,3% TST	Anteil REM: 10,5% TST
	Schlaflatenz: 43,9 min		Anteil NREM2: 70,9% TST	Anzahl Arousal: 214
	Latenz Schlafbeginn zu REM: 312,0 min		Anteil NREM3&4: 13,4% TST	Übergänge nach Wach: 34
	Wachzeit in Schlafperiode: 38,8 min			
<hr/>				
PLM	PLM-Index: -0,1 n/h TIB	PLMS-Index: -0,1 n/h TST	PLMS+Ar.: -0,1 n/h TST	
<hr/>				
SaO ₂	Mittelwert: -1,0 %	Dauer < 90% SaO ₂ 0,0 min	Dauer < 80% SaO ₂ 0,0 min	Dauer < 70% SaO ₂ 0,0 min
	SaO ₂ -Abfälle: 0	Oxyg. Desat. Index: 0,0 /h	Mittelwert REM: -1,0 %	Mittelwert NREM: -1,0 %
<hr/>				
Herzf.	Mittelwert: -1,0 bpm	Minimum: -1,0 bpm	Maximum: -1,0 bpm	Standardabw.: -1,0 bpm
<hr/>				
CPAP	Median: -1,0 cmH ₂ O	Maximum: -1,0 cmH ₂ O	Minimum: -1,0 cmH ₂ O	95%-Perzentile: -1,0 cmH ₂ O
<hr/>				
SBAS	Anzahl/TST (n): Ap.: 118	(OA 0, ZA 118, GA 0)		Hyp.: 29
	Index (n/h TST): Ap.I.: 16,1	Hyp.I.: 4,0 AHI: 20,0		ObS.I.: 0,0 RDI (TST): 20,0 /h
	Anzahl/TIB (n): Ap.: 120	(OA 0, ZA 120, GA 0)		Hyp.: 29
	Index (n/h TIB): Ap.I.: 13,8	Hyp.I.: 3,3 AHI: 17,1		ObS.I.: 0,0 RDI (TIB): 17,1 /h

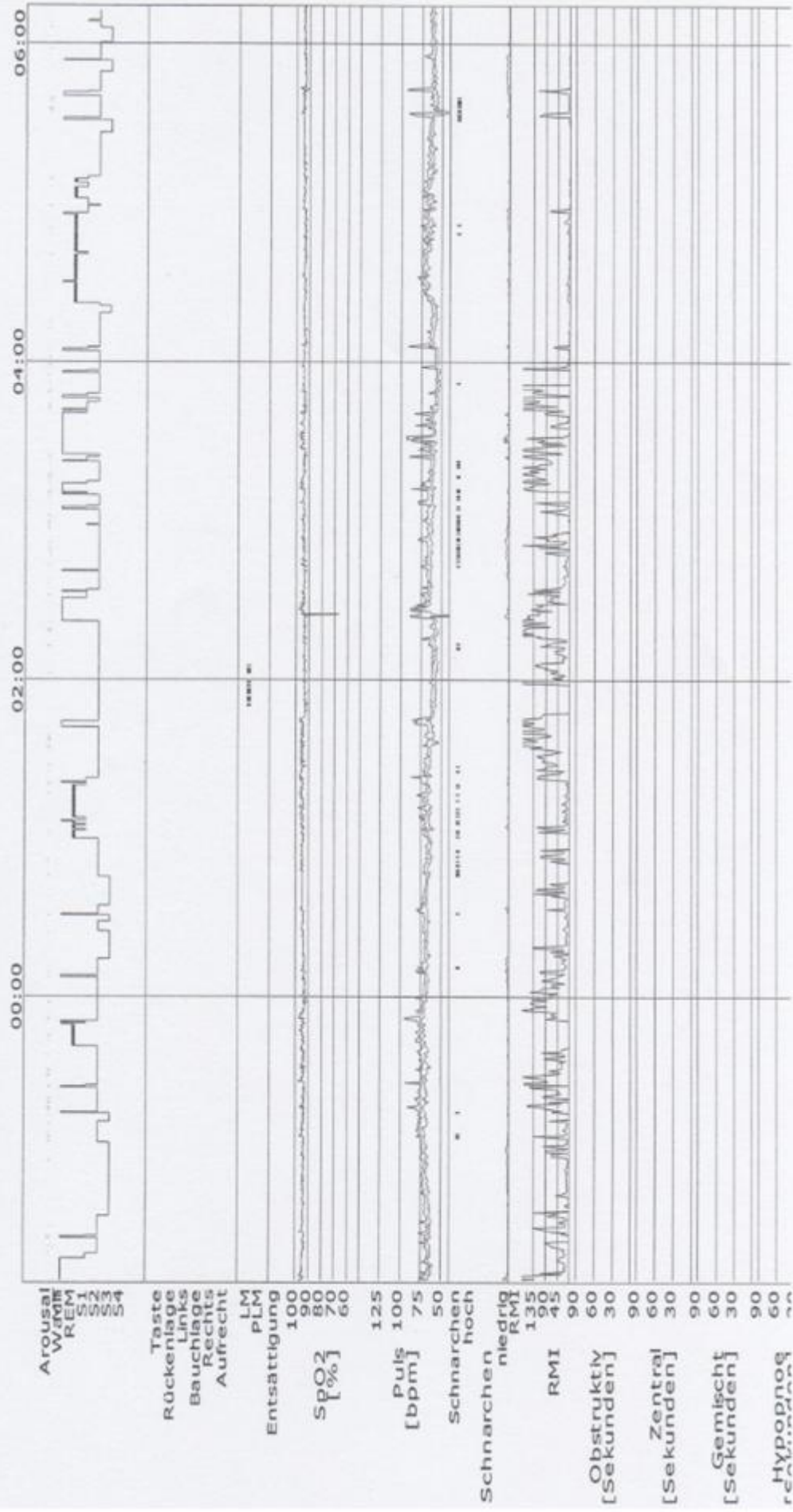


2.2 Patient 2 zum Kontrolluntersuchungszeitpunkt

Polysomnographischer Kurzbericht				
Patient: 		Untersuchung vom: 14.09.2009		
Aufzeichnung: 20:24:48 - 06:14:27		Bettzeit (TIB): 22:11:02 - 06:14:27		
		Bettzeit (TIB): 483,4 min		
Schlaf	Schlafzeit (TST): 427,1 min (88,4% TIB)		Anteil NREM1: 6,6% TST	Anteil REM: 15,0% TST
	Schlaflatenz: 11,8 min		Anteil NREM2: 61,7% TST	Anzahl Arousal: 183
	Latenz Schlafbeginn zu REM: 80,5 min		Anteil NREM3&4: 16,7% TST	Übergänge nach Wach: 27
	Wachzeit in Schlafperiode: 44,5 min			
PLM	PLM-Index: 0,0 n/h TIB	PLMS-Index: 0,0 n/h TST	PLMS+Ar.: 0,0 n/h TST	
SaO ₂	Mittelwert: 94,2 %	Dauer < 90% SaO ₂ 0,0 min	Dauer < 80% SaO ₂ 0,0 min	Dauer < 70% SaO ₂ 0,0 min
	SaO ₂ -Abfälle: 0	Oxyg. Desat. Index: 0,0 /h	Mittelwert REM: 94,2 %	Mittelwert NREM: 94,2 %
Herzf.	Mittelwert: 68,5 bpm	Minimum: 27,3 bpm	Maximum: 224,1 bpm	Standardabw.: 14,8 bpm
CPAP	Median: -1,0 cmH ₂ O	Maximum: -1,0 cmH ₂ O	Minimum: -1,0 cmH ₂ O	95%-Perzentile: -1,0 cmH ₂ O
SBAS	Anzahl/TST (n):	Ap.: 0	(OA 0, ZA 0, GA 0)	Hyp.: 2
	Index (n/h TST):	Ap.I.: 0,0	Hyp.I.: 0,3	AHI: 0,3
	Anzahl/TIB (n):	Ap.: 0	(OA 0, ZA 0, GA 0)	Hyp.: 2
	Index (n/h TIB):	Ap.I.: 0,0	Hyp.I.: 0,2	AHI: 0,2
ObS.: 84				
ObS.I.: 11,8 RDI (TST): 12,1 /h				
ObS.: 88				
ObS.I.: 10,9 RDI (TIB): 11,2 /h				

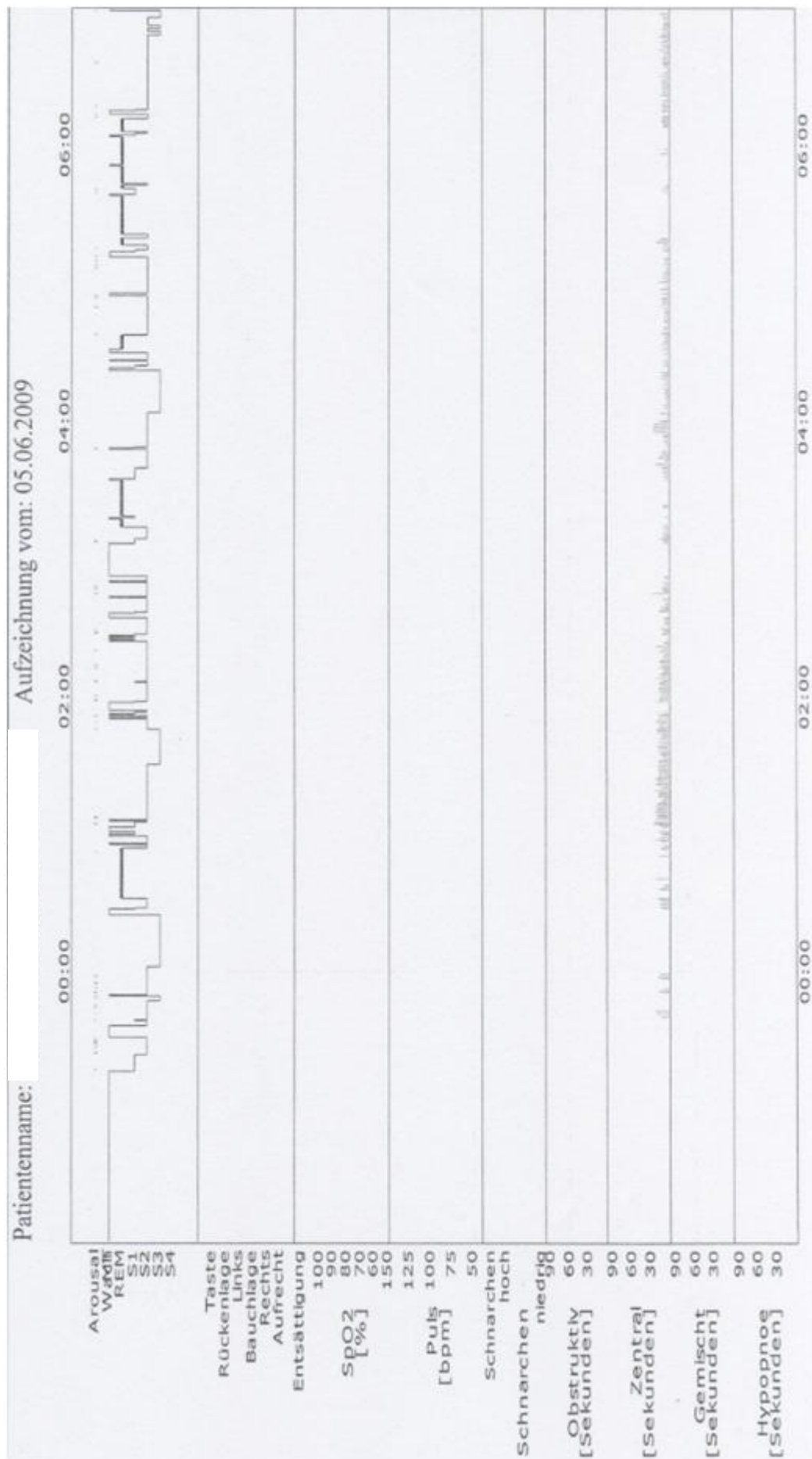
Patientenname: _____

Aufzeichnung vom: 14.09.2009



3.1 Patient 3 zum Einschlusszeitpunkt:

Polysomnographischer Kurzbericht				
Patient: [REDACTED]		Untersuchung vom: 05.06.2009		
Aufzeichnung: 22:00:06 - 07:00:01		Bettzeit (TIB): 22:00:19 - 06:59:59		
		Bettzeit (TIB) 539,7 min		
Schlaf	Schlafzeit (TST): 415,5 min (77,0% TIB)		Anteil NREM1: 6,9% TST	
	Schlaflatenz: 77,3 min		Anteil NREM2: 55,0% TST	
	Latenz Schlafbeginn zu REM: 75,5 min		Anteil NREM3&4: 15,3% TST	
	Wachzeit in Schlafperiode: 46,9 min		Übergänge nach Wach: 30	
PLM	PLM-Index: -0,1 n/h TIB	PLMS-Index: -0,1 n/h TST	PLMS+Ar.: -0,1 n/h TST	
SaO ₂	Mittelwert: -1,0 %	Dauer < 90% SaO ₂ 0,0 min	Dauer < 80% SaO ₂ 0,0 min	Dauer < 70% SaO ₂ 0,0 min
	SaO ₂ -Abfälle: 0	Oxyg. Desat. Index: 0,0 /h	Mittelwert REM: -1,0 %	Mittelwert NREM: -1,0 %
Herzf.	Mittelwert: -1,0 bpm	Minimum: -1,0 bpm	Maximum: -1,0 bpm	Standardabw.: -1,0 bpm
CPAP	Median: -1,0 cmH ₂ O	Maximum: -1,0 cmH ₂ O	Minimum: -1,0 cmH ₂ O	95%-Perzentile: -1,0 cmH ₂ O
SBAS	Anzahl/TST (n): Ap.: 349	(OA 0, ZA 349, GA 0)		Hyp.: 0
	Index (n/h TST): Ap.I.: 50,4	Hyp.I.: 0,0 AHI: 50,4		Obs.I.: 0,0 RDI (TST): 50,4 /h
	Anzahl/TIB (n): Ap.: 368	(OA 0, ZA 368, GA 0)		Hyp.: 0
	Index (n/h TIB): Ap.I.: 40,9	Hyp.I.: 0,0 AHI: 40,9		Obs.I.: 0,0 RDI (TIB): 40,9 /h

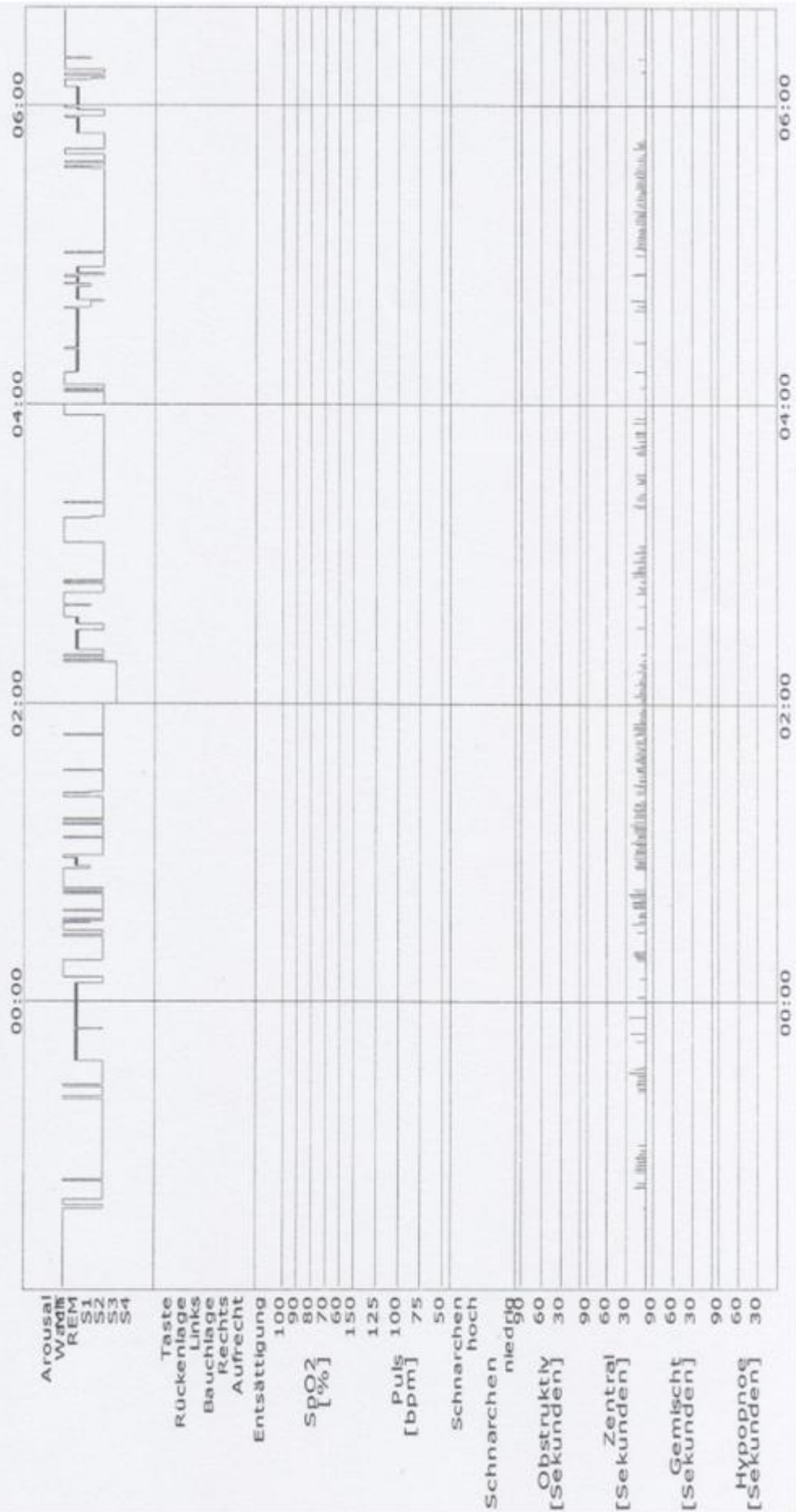


3.2 Patient 3 zum Kontrolluntersuchungszeitpunkt:

Polysomnographischer Kurzbericht				
Patient: [REDACTED]		Untersuchung vom: 26.08.2009		
Aufzeichnung: 22:00:06 - 07:00:01		Bettzeit (TIB): 22:03:10 - 06:39:34		
		Bettzeit (TIB): 516,4 min		
Schlaf	Schlafzeit (TST): 383,5 min (74,3% TIB)		Anteil NREM1: 2,1% TST	
	Schlaflatenz: 34,4 min		Anteil NREM2: 68,7% TST	
	Latenz Schlafbeginn zu REM: 59,5 min		Anteil NREM3&4: 4,3% TST	
	Wachzeit in Schlafperiode: 98,5 min		Anteil REM: 24,9% TST	
		Anzahl Arousal: 83		Übergänge nach Wach: 46
<hr/>				
PLM	PLM-Index: -0,1 n/h TIB	PLMS-Index: -0,2 n/h TST	PLMS+Ar.: -0,2 n/h TST	
<hr/>				
SaO ₂	Mittelwert: -1,0 %	Dauer < 90% SaO ₂ 0,0 min	Dauer < 80% SaO ₂ 0,0 min	Dauer < 70% SaO ₂ 0,0 min
	SaO ₂ -Abfälle: 0	Oxyg. Desat. Index: 0,0 /h	Mittelwert REM: -1,0 %	Mittelwert NREM: -1,0 %
<hr/>				
Herzf.	Mittelwert: -1,0 bpm	Minimum: -1,0 bpm	Maximum: -1,0 bpm	Standardabw.: -1,0 bpm
<hr/>				
CPAP	Median: -1,0 cmH ₂ O	Maximum: -1,0 cmH ₂ O	Minimum: -1,0 cmH ₂ O	95%-Perzentile: -1,0 cmH ₂ O
<hr/>				
SBAS	Anzahl/TST (n):	Ap.: 255	(OA 0, ZA 255, GA 0)	
	Index (n/h TST):	Ap.I.: 39,9	Hyp.I.: 0,0 AHI: 39,9	
	Anzahl/TIB (n):	Ap.: 322	(OA 0, ZA 322, GA 0)	
	Index (n/h TIB):	Ap.I.: 37,4	Hyp.I.: 0,0 AHI: 37,4	
		Hyp.: 0		Obs.I.: 0,0 RDI (TST): 39,9 /h
		Hyp.: 0		Obs.I.: 0,0 RDI (TIB): 37,4 /h

Patientenname:

Aufzeichnung vom: 26.08.2009

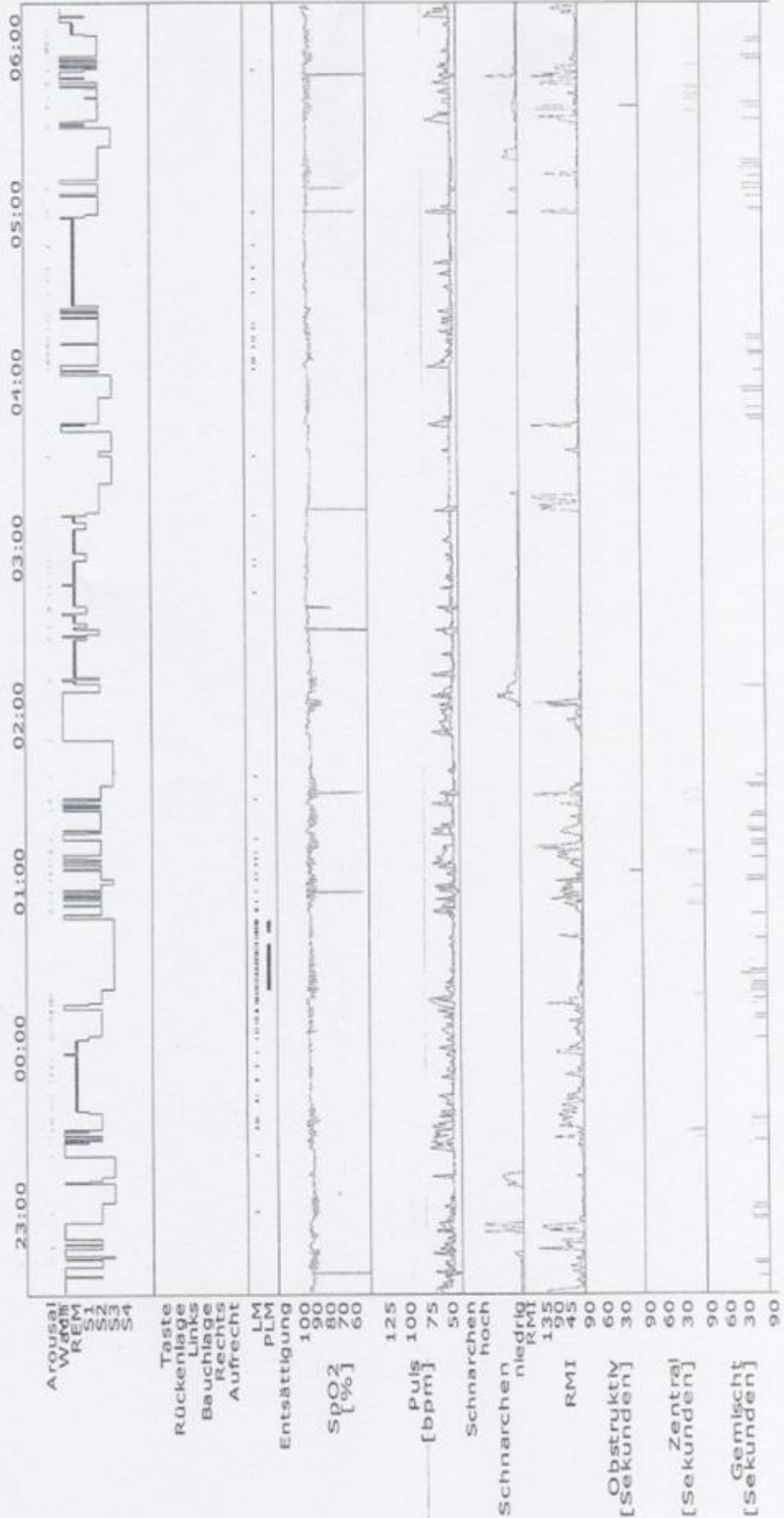


4.1 Patient 4 zum Einschlusszeitpunkt:

Polysomnographischer Kurzbericht				
Kontrolltermin : 28.9.2009				
Patient: [REDACTED]		Untersuchung vom: 29.06.2009		
Aufzeichnung: 19:01:19 - 06:15:35		Bettzeit (TIB): 22:30:08 - 06:15:34		
		Bettzeit (TIB): 465,4 min		
Schlaf	Schlafzeit (TST): 379,0 min (81,4% TIB)		Anteil NREM1: 5,7% TST	Anteil REM: 28,4% TST
	Schlaflatenz: 12,7 min		Anteil NREM2: 42,2% TST	Anzahl Arousal: 164
	Latenz Schlafbeginn zu REM: 56,0 min		Anteil NREM3&4: 23,9% TST	Übergänge nach Wach: 55
	Wachzeit in Schlafperiode: 73,7 min			
PLM	PLM-Index: 3,9 n/h TIB	PLMS-Index: 4,7 n/h TST	PLMS+Ar.: 0,0 n/h TST	
SaO ₂	Mittelwert: 95,0 %	Dauer < 90% SaO ₂ 3,3 min	Dauer < 80% SaO ₂ 0,0 min	Dauer < 70% SaO ₂ 0,0 min
	SaO ₂ -Abfälle: 0	Oxyg. Desat. Index: 0,0 /h	Mittelwert REM: 95,9 %	Mittelwert NREM: 94,6 %
Herzf.	Mittelwert: 50,0 bpm	Minimum: 27,1 bpm	Maximum: 183,7 bpm	Standardabw.: 4,0 bpm
CPAP	Median: -1,0 cmH ₂ O	Maximum: -1,0 cmH ₂ O	Minimum: -1,0 cmH ₂ O	95%-Perzentile: -1,0 cmH ₂ O
SBAS	Anzahl/TST (n): Ap.: 133	(OA 2, ZA 22, GA 109)		Hyp.: 0
	Index (n/h TST): Ap.I.: 21,1	Hyp.I.: 0,0 AHI: 21,1		Obs.I.: 0,0 RDI (TST): 21,1 /h
	Anzahl/TIB (n): Ap.: 159	(OA 3, ZA 34, GA 122)		Hyp.: 0
	Index (n/h TIB): Ap.I.: 20,5	Hyp.I.: 0,0 AHI: 20,5		Obs.I.: 0,0 RDI (TIB): 20,5 /h

Patientenname: [REDACTED]

Aufzeichnung vom: 29.06.2009



4.2 Patient 4 zum Kontrolluntersuchungszeitpunkt:

Polysomnographischer Kurzbericht					
Patient: [REDACTED]			Untersuchung vom: 28.09.2009		
Aufzeichnung: 20:53:08 - 05:02:44			Bettzeit (TIB): 22:04:57 - 05:02:43		
			Bettzeit (TIB): 417,8 min		
Schlaf	Schlafzeit (TST): 219,5 min (52,5% TIB)		Anteil NREM1: 14,6% TST		Anteil REM: 2,5% TST
	Schlaflatenz: 21,2 min		Anteil NREM2: 52,6% TST		Anzahl Arousal: 165
	Latenz Schlafbeginn zu REM: 204,5 min		Anteil NREM3&4: 31,2% TST		Übergänge nach Wach: 87
	Wachzeit in Schlafperiode: 177,1 min				
<hr/>					
PLM	PLM-Index: 0,0 n/h TIB		PLMS-Index: 0,0 n/h TST		PLMS+Ar.: 0,0 n/h TST
<hr/>					
SaO ₂	Mittelwert: 96,2 %		Dauer < 90% SaO ₂ 0,5 min		Dauer < 80% SaO ₂ 0,0 min
	SaO ₂ -Abfälle: 0		Oxyg. Desat. Index: 0,0 /h		Mittelwert REM: 96,0 %
				Mittelwert NREM: 95,6 %	
<hr/>					
Herzf.	Mittelwert: 45,7 bpm		Minimum: 29,5 bpm		Maximum: 183,3 bpm
				Standardabw.: 3,8 bpm	
<hr/>					
CPAP	Median: -1,0 cmH ₂ O		Maximum: -1,0 cmH ₂ O		Minimum: -1,0 cmH ₂ O
				95%-Perzentile: -1,0 cmH ₂ O	
<hr/>					
SBAS	Anzahl/TST (n):	Ap.: 14	(OA 0, ZA 14, GA 0)	Hyp.: 2	Obs.: 0
	Index (n/h TST):	Ap.I.: 3,8	Hyp.I.: 0,5	AHI: 4,4	Obs.I.: 0,0
	Anzahl/TIB (n):	Ap.: 25	(OA 0, ZA 25, GA 0)	Hyp.: 2	Obs.: 0
	Index (n/h TIB):	Ap.I.: 3,6	Hyp.I.: 0,3	AHI: 3,9	Obs.I.: 0,0
				RDI (TST): 4,4 /h	
				RDI (TIB): 3,9 /h	

Aufzeichnung vom: 28.09.2009



5.1 Patient 5 zum Einschlusszeitpunkt:

Polysomnographischer Kurzbericht					
Patient: [REDACTED]			Untersuchung vom: 18.08.2009		
Aufzeichnung: 22:00:06 - 07:00:01			Bettzeit (TIB): 22:00:14 - 06:50:18		
			Bettzeit (TIB): 530,1 min		
Schlaf	Schlafzeit (TST): 292,5 min (55,2% TIB)		Anteil NREM1: 8,2% TST		Anteil REM: 6,8% TST
	Schlaflatenz: 31,9 min		Anteil NREM2: 74,2% TST		Anzahl Arousal: 315
	Latenz Schlafbeginn zu REM: 145,0 min		Anteil NREM3&4: 11,1% TST		Übergänge nach Wach: 118
	Wachzeit in Schlafperiode: 205,7 min				
PLM	PLM-Index: -0,1 n/h TIB		PLMS-Index: -0,2 n/h TST		PLMS+Ar.: -0,2 n/h TST
SaO ₂	Mittelwert: -1,0 %		Dauer < 90% SaO ₂ 0,0 min		Dauer < 80% SaO ₂ 0,0 min
	SaO ₂ -Abfälle: 0		Oxyg. Desat. Index: 0,0 /h		Mittelwert REM: -1,0 %
Herzf.	Mittelwert: -1,0 bpm		Minimum: -1,0 bpm		Maximum: -1,0 bpm
					Standardabw.: -1,0 bpm
CPAP	Median: -1,0 cmH ₂ O		Maximum: -1,0 cmH ₂ O		Minimum: -1,0 cmH ₂ O
SBAS	Anzahl/TST (n): Ap.: 182		(OA 0, ZA 182, GA 0)		Hyp.: 0
	Index (n/h TST): Ap.I.: 37,3		Hyp.I.: 0,0 AHI: 37,3		Obs.I.: 0,0 RDI (TST): 37,3 /h
	Anzahl/TIB (n): Ap.: 314		(OA 0, ZA 314, GA 0)		Hyp.: 0
	Index (n/h TIB): Ap.I.: 35,5		Hyp.I.: 0,0 AHI: 35,5		Obs.I.: 0,0 RDI (TIB): 35,5 /h

Patientenname: [REDACTED]

Aufzeichnung vom: 18.08.2009

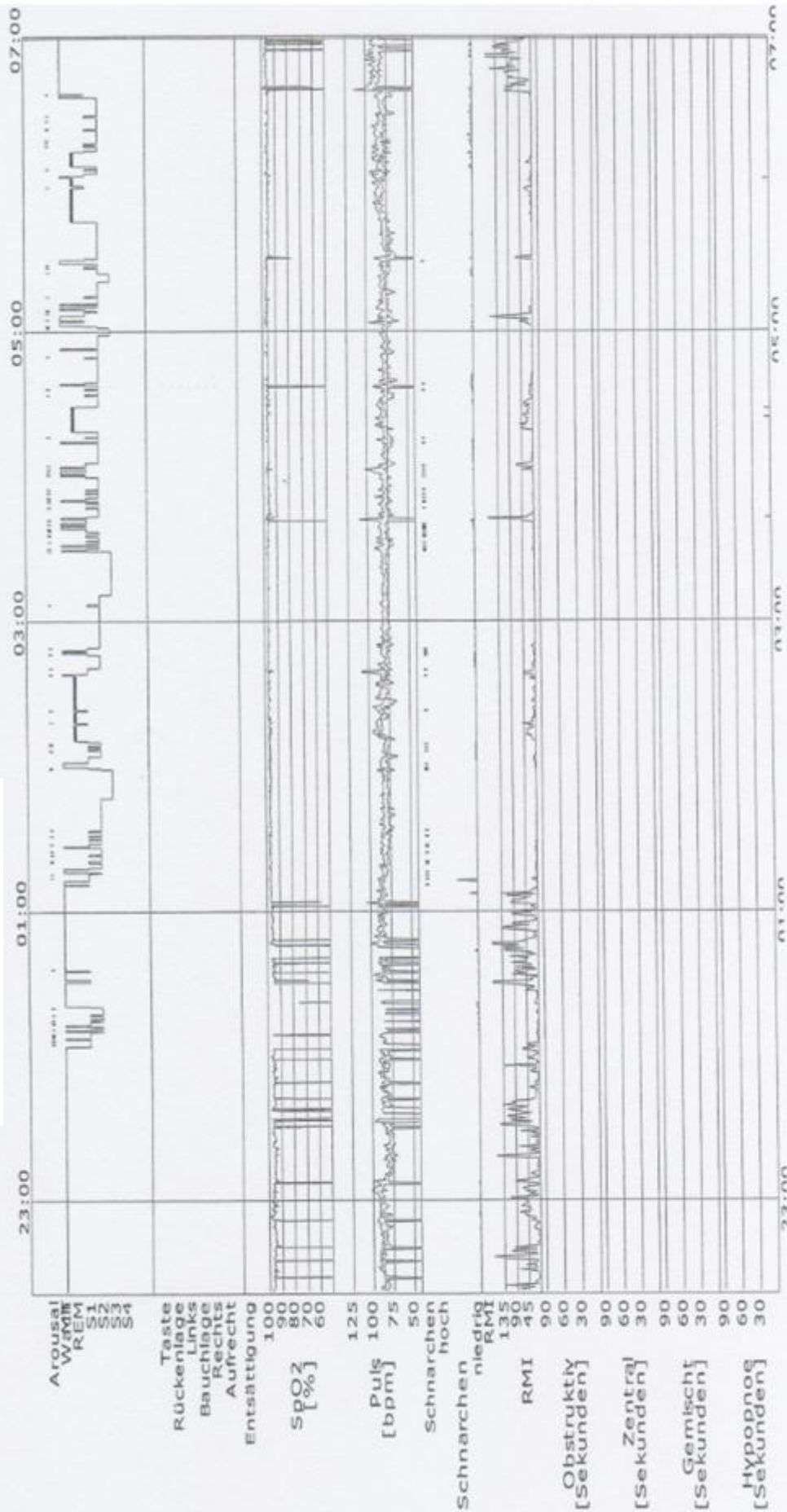


5.2 Patient 5 zum Kontrolluntersuchungszeitpunkt:

Polysomnographischer Kurzbericht					
Patient: [REDACTED]			Untersuchung vom: 04.01.2010		
Aufzeichnung: 20:37:03 - 07:01:22			Bettzeit (TIB): 22:21:00 - 07:01:22		
			Bettzeit (TIB): 520,4 min		
Schlaf	Schlafzeit (TST): 320,0 min (61,5% TIB)		Anteil NREM1: 16,9% TST		Anteil REM: 18,8% TST
	Schlaflatenz: 104,6 min		Anteil NREM2: 53,0% TST		Anzahl Arousal: 122
	Latenz Schlafbeginn zu REM: 126,5 min		Anteil NREM3&4: 11,4% TST		Übergänge nach Wach: 33
	Wachzeit in Schlafperiode: 95,8 min				
PLM	PLM-Index: -0,1 n/h TIB		PLMS-Index: -0,2 n/h TST		PLMS+Ar.: -0,2 n/h TST
SaO ₂	Mittelwert: 96,2 %		Dauer < 90% SaO ₂ 0,1 min		Dauer < 80% SaO ₂ 0,0 min
	SaO ₂ -Abfälle: 0		Oxyg. Desat. Index: 0,0 /h		Mittelwert REM: 96,2 %
Herzf.	Mittelwert: 64,3 bpm		Minimum: 27,9 bpm		Maximum: 331,0 bpm
					Standardabw.: 29,6 bpm
CPAP	Median: -1,0 cmH ₂ O		Maximum: -1,0 cmH ₂ O		95%-Percentile: -1,0 cmH ₂ O
SBAS	Anzahl/TST (n):	Ap.: 0	(OA 0, ZA 0, GA 0)	Hyp.: 4	ObS.: 47
	Index (n/h TST):	Ap.I.: 0,0	Hyp.I.: 0,8	AHI: 0,8	ObS.I.: 8,8
	Anzahl/TIB (n):	Ap.: 0	(OA 0, ZA 0, GA 0)	Hyp.: 5	ObS.: 53
	Index (n/h TIB):	Ap.I.: 0,0	Hyp.I.: 0,6	AHI: 0,6	ObS.I.: 6,1
					RDI (TST): 9,6 /h
					RDI (TIB): 6,7 /h

Patientenname: [REDACTED]

Aufzeichnung vom: 04.01.2010



6.1 Patient 6 zum Einschlusszeitpunkt:

Polysomnographischer Kurzbericht				
Patient: [REDACTED]		Untersuchung vom: 01.10.2009		
Aufzeichnung: 22:00:06 - 07:00:01		Bettzeit (TIB): 22:14:59 - 04:30:19		
		Bettzeit (TIB): 375,3 min		
Schlaf	Schlafzeit (TST): 339,5 min (90,5% TIB)		Anteil NREM1: 2,1% TST	Anteil REM: 17,4% TST
	Schlaflatenz: 4,1 min		Anteil NREM2: 52,3% TST	Anzahl Arousal: 139
	Latenz Schlafbeginn zu REM: 38,5 min		Anteil NREM3&4: 28,3% TST	Übergänge nach Wach: 30
	Wachzeit in Schlafperiode: 31,7 min			
PLM	PLM-Index: -0,2 n/h TIB	PLMS-Index: -0,2 n/h TST	PLMS+Ar.: -0,2 n/h TST	
SaO ₂	Mittelwert: -1,0 %	Dauer < 90% SaO ₂ 0,0 min	Dauer < 80% SaO ₂ 0,0 min	Dauer < 70% SaO ₂ 0,0 min
	SaO ₂ -Abfälle: 0	Oxyg. Desat. Index: 0,0 /h	Mittelwert REM: -1,0 %	Mittelwert NREM: -1,0 %
Herzf.	Mittelwert: -1,0 bpm	Minimum: -1,0 bpm	Maximum: -1,0 bpm	Standardabw.: -1,0 bpm
CPAP	Median: -1,0 cmH ₂ O	Maximum: -1,0 cmH ₂ O	Minimum: -1,0 cmH ₂ O	95%-Perzentile: -1,0 cmH ₂ O
SBAS	Anzahl/TST (n): Ap.: 118	(OA 2, ZA 116, GA 0)		Hyp.: 0
	Index (n/h TST): Ap.I.: 20,9	Hyp.I.: 0,0 AHI: 20,9		Obs.I.: 0,0 RDI (TST): 20,9 /h
	Anzahl/TIB (n): Ap.: 124	(OA 2, ZA 122, GA 0)		Hyp.: 0
	Index (n/h TIB): Ap.I.: 19,8	Hyp.I.: 0,0 AHI: 19,8		Obs.I.: 0,0 RDI (TIB): 19,8 /h

Patientenname: [REDACTED]

Aufzeichnung vom: 01.10.2009



6.2 Patient 6 zum Kontrolluntersuchungszeitpunkt:



Polysomnographischer Kurzbericht					
Patient: [REDACTED]			Untersuchung vom: 26.01.2010		
Aufzeichnung: 18:19:49 - 05:37:15			Bettzeit (TIB): 22:54:08 - 05:36:42		
			Bettzeit (TIB): 402,6 min		
Schlaf	Schlafzeit (TST): 300,0 min (74,5% TIB)		Anteil NREM1: 4,2% TST		Anteil REM: 16,8% TST
	Schlaflatenz: 16,2 min		Anteil NREM2: 56,8% TST		Anzahl Arousal: 101
	Latenz Schlafbeginn zu REM: 52,5 min		Anteil NREM3&4: 22,2% TST		Übergänge nach Wach: 47
	Wachzeit in Schlafperiode: 86,4 min				
PLM	PLM-Index: -0,1 n/h TIB		PLMS-Index: -0,2 n/h TST		PLMS+Ar.: -0,2 n/h TST
SaO ₂	Mittelwert: 93,9 %		Dauer < 90% SaO ₂ 0,2 min		Dauer < 80% SaO ₂ 0,0 min
	SaO ₂ -Abfälle: 0		Oxyg. Desat. Index: 0,0 /h		Mittelwert REM: 94,8 %
Herzf.	Mittelwert: 59,1 bpm		Minimum: 30,9 bpm		Maximum: 123,1 bpm
					Standardabw.: 5,8 bpm
CPAP	Median: -1,0 cmH ₂ O		Maximum: -1,0 cmH ₂ O		95%-Perzentile: -1,0 cmH ₂ O
SBAS	Anzahl/TST (n):	Ap.: 44 (OA 0, ZA 44, GA 0)	Hyp.: 0		Obs.: 0
	Index (n/h TST):	Ap.I.: 8,8	Hyp.I.: 0,0		AHI: 8,8
	Anzahl/TIB (n):	Ap.: 48 (OA 0, ZA 48, GA 0)	Hyp.: 0		Obs.: 0
	Index (n/h TIB):	Ap.I.: 7,2	Hyp.I.: 0,0		AHI: 7,2
Obs.I.: 0,0 RDI (TST): 8,8 /h					
Obs.I.: 0,0 RDI (TIB): 7,2 /h					

Patientenname:

Aufzeichnung vom: 26.01.2010



b) Patienteninformation

 Justus-Liebig-Universität Gießen	UNIVERSITÄTSKLINIKUM GIESSEN UND MARBURG GMBH	 Philipps-Universität Marburg
Standort Marburg		
Herzzentrum Klinik für Innere Medizin — Kardiologie Schwerpunkte: Kardiologie, Angiologie, Intensivmedizin und Fettstoffwechselstörungen Direktor: Prof. Dr. B. Maisch		
 Patienteninformation zur Studie Einflüsse der nasalen Ventilationstherapie bei Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen und Herzinsuffizienz auf die kardiale Funktion (LAHN) Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient, wir möchten Sie bitten, an der oben genannten Studie teilzunehmen. Bevor sie sich für oder gegen die Teilnahme entscheiden, ist es wichtig, dass sie wissen, warum dieses Forschungsvorhaben durchgeführt wird und was es beinhaltet. Fragen Sie uns, wenn irgendetwas unklar ist oder wenn sie weitere Informationen benötigen. Unterschreiben sie die dieser Information beiliegende Einverständniserklärung nur, wenn sie mit den Antworten auf Ihre Fragen zufrieden sind und sich entschlossen haben, an der Studie teilzunehmen. Nehmen sie sich ausreichend Zeit zu entscheiden, ob sie an der Studie teilnehmen möchten oder nicht. Selbstverständlich können sie ohne Angabe von Gründen von einer Teilnahme Abstand nehmen. Worum geht es in dieser Untersuchung? Ein Großteil der Patienten mit einer Herzschwäche hat nächtliche Atmungsstörungen. Beide Erkrankungen bedingen und beeinflussen sich gegenseitig. Sowohl die Häufigkeit als auch die etwaigen Auswirkungen von schlafbezogenen Atmungsstörungen bei Herzschwäche trotz einer bereits vorhandenen, nach bisheriger Kenntnis optimalen medikamentösen Therapie sind unklar. Insbesondere ist noch unbekannt, ob eine häusliche nächtliche Beatmungstherapie den Verlauf der Herzschwäche günstig beeinflussen kann, d. h. ob es zu einer Besserung der Herzfunktion kommt. Diese Untersuchung soll helfen, diese Fragen zu beantworten. Was wird während der Studie auf Sie zukommen? Bei ihnen wurde bereits das Vorliegen von schlafbezogenen Atmungsstörungen diagnostiziert. Daraus ergibt sich die Empfehlung einer nächtlichen Heimbeatmungstherapie. Außerdem ist eine Herzschwäche bekannt. Wenn sie an dieser Studie teilnehmen, kommen keine weiteren als die üblichen empfohlenen Untersuchungen auf sie zu. Dies beinhaltet regelmäßige kardiologische Verlaufskontrollen und die nächtliche Beatmungstherapie, die ebenfalls regelmäßig zu kontrollieren ist.		
<small>Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH Sitz der Gesellschaft: Gießen Amtsgericht Gießen HRB 6364 http://www.uniklinikum-giessen.de http://www.med.uni-marburg.de</small>	<small>Geschäftsführung Gerald Meder (Vorsitzender) Prof. Dr. Werner Seeger (stv. Vorsitzender)</small>	<small>Dr. Peter Mein Dr. Susanne Schlichtner Manfred Wiehl</small>
<small>Aufsichtsratsvorsitzender Wolfgang Pföhler</small>		

Im Rahmen dieser Studie werden die Teilnehmer zufällig in 2 Gruppen eingeteilt: In der sogenannten Kontrollgruppe wird die für alle Patienten übliche Wartezeit bis zum Therapiebeginn zur Verlaufskontrolle genutzt. In der anderen Gruppe erfolgt der Studienbeginn mit Aufnahme der Beatmungstherapie. Dieses Vorgehen ist notwendig, um den etwaigen Therapieerfolg der Beatmungstherapie in der behandelten Gruppe mit derjenigen Gruppe, die noch keine Beatmung hatte, zu vergleichen. Es erfolgt sowohl zu Beginn wie auch nach dem dreimonatigen Beobachtungszeitraum (Kontrolle oder Behandlung) bei allen Teilnehmern eine kardiologische Routineuntersuchung.

Wer kann an dieser Studie teilnehmen?

An dieser Studie können Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (Auswurfleistung des Herzens $\leq 45\%$) und schlafbezogenen Atmungsstörungen (AHI ≥ 15) teil.

Welche möglichen Nachteile durch die Studienteilnahme gibt es?

Diagnostische oder therapeutische Handlungen allein aus Studiengründen erfolgen nicht. Im Rahmen der Studie erfolgt lediglich die Einteilung der Teilnehmer in 2 Gruppen: In der Kontrollgruppe, die dem Vergleich mit der Behandlungsgruppe dient, wird der Zeitraum bis zum Beginn der Behandlung zur Verlaufsbeobachtung genutzt. Die Behandlungen erfolgen in beiden Gruppen nach der gleichen Wartezeit, die auch ohne Studienteilnahme besteht. Ein Nachteil durch die Nichtteilnahme an der Studie oder durch die Zuordnung zu der einen oder anderen Studiengruppe entsteht Ihnen nicht.

Können Sie wieder aus der Studie ausscheiden?

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Falls Sie nach dem Lesen dieses Informationsblattes oder nach weiteren Informationsgesprächen nicht mehr an dieser klinischen Studie teilnehmen möchten, sagen Sie dies bitte einfach. Sie können auch zu jedem späteren Zeitpunkt Ihre Einwilligung zurückziehen – auch wenn Sie schon eine Einwilligungserklärung unterzeichnet haben, ohne dass Ihnen irgendein Nachteil entsteht.

Vertraulichkeit



Die im Rahmen dieser Studie gewonnenen Daten und Unterlagen werden strikt vertraulich behandelt. Die erhobenen Daten werden ohne Angabe von persönlichen Daten wie Name, genaues Geburtsdatum oder Adresse lediglich mit einer Studiennummer gekennzeichnet. Die Zuordnung dieser Studiennummer zu Ihren persönlichen Daten ist ausschließlich mit Hilfe einer sogenannten Schlüsselliste möglich, welche bei uns aufbewahrt wird und für Außenstehende nicht einsehbar ist. Nach Ende der Studie wird diese unter Beachtung des Datenschutzes vernichtet. Wenn Sie möchten, kann Ihr Hausarzt über Ihre Studienteilnahme und etwaige Untersuchungsergebnisse (schlafmedizinisch und über die Herzerkrankung) informiert werden. Sie können dies auf der Einverständniserklärung entsprechend angeben.

Studienleiter

Priv.-Doz. Dr. Peter Alter
Philipps-Universität
Innere Medizin — Kardiologie
Baldingerstrasse
35033 Marburg, Germany
Tel.: 06421 – 5866462
Fax: 06421 – 5868954

Dr. Jörg Heitmann
Philipps-Universität
Innere Medizin – Pneumologie
Schlafmedizinisches Zentrum
Baldingerstrasse
35033 Marburg, Germany
Tel.: 06421 – 5865075 oder 5862717

c) Patienteneinverständniserklärung

 Justus-Liebig-Universität Gießen	UNIVERSITÄTSKLINIKUM GIESSEN UND MARBURG GMBH	 Philipps-Universität Marburg
Standort Marburg		
Herzzentrum Klinik für Innere Medizin — Kardiologie Schwerpunkte: Kardiologie, Angiologie, Intensivmedizin und Fettstoffwechselstörungen Direktor: Prof. Dr. B. Maisch		
 Patienteneinverständniserklärung zur Studie		
Einflüsse der nasalen Ventilationstherapie bei Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen und Herzinsuffizienz auf die kardiale Funktion (LAHN)		
<p>Ich,, geb. am: bin über diese klinische Studie sowie deren Risiken und Nutzen für mich von meiner/m behan- delnden Ärztin/Arzt. ausführlich aufgeklärt worden.</p> <p>Meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet. Ich habe die Patienteninformation gelesen und verstanden.</p> <p>Ich hatte genügend Zeit für meine Entscheidung und bin mit der im Rahmen der Studie er- folgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten und ihrer Weitergabe entsprechend der Patienten- information einverstanden.</p> <p>Ich erkläre mich damit einverstanden, an der genannten klinischen Studie einschließlich der dafür notwendigen ärztlichen Untersuchungen teilzunehmen.</p> <p>Ich habe verstanden, dass meine Teilnahme freiwillig ist und ich zu jeder Zeit mein Einverständ- nis ohne Angaben von Gründen zurückziehen kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.</p> <p>Eine Ausfertigung der Aufklärungs-/Informationsblatts und der Einwilligungserklärung habe ich erhalten.</p> <p>Ich möchte, dass mein Hausarzt über die Studienteilnahme und die Untersuchungsergebnisse informiert wird. <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein</p>		
<p>Die Studienergebnisse werden ohne die Patientennamen (d. h. anonymisiert) im Schlafmedizini- schen Zentrum für Innere Medizin (Kardiologie und Schlaflabor) der Philipps Universität Marburg nach ihrer Erhebung analysiert. Da eine Schlüsselliste vom Untersucher geführt wird, wird formal von einer Pseudonymisierung gesprochen. Zur Überprüfung der Richtigkeit der Daten dürfen ggf. nur Bevollmächtigte des Prüfleiters Einblick in die studienbezogenen Krankenunterlagen nehmen. Mit dieser Einblicknahme bin ich einverstanden. Eine weitere Offenlegung oder Übermittlung der Patien- tendaten findet nicht statt. Beim Umgang mit den Krankheitsdaten werden die Grundsätze des Da- tenschutzes der Bundesrepublik Deutschland beachtet.</p>		
Datum	Unterschrift Patientin/Patient	Unterschrift behandelnde/r Ärztin/Arzt
<small>Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH Sitz der Gesellschaft: Gießen Amtsgericht Gießen HRB 6384 http://www.uniklinikum-giessen.de http://www.med.uni-marburg.de</small>	<small>Geschäftsführung Gerald Meder (Vorsitzender) Prof. Dr. Werner Seeger (stv. Vorsitzender)</small>	<small>Dr. Peter Mein Dr. Susanne Schlichtner Manfred Wiehl</small>
		<small>Aufsichtsratsvorsitzender Wolfgang Pföhler</small>

d) Patientenprotokollbogen

Klinik für Innere Medizin- Kardiologie
Klinik für Innere Medizin- Pneumologie
Schlafmedizinisches Zentrum

Standort MARBURG

LAHN

Patientenaufkleber

	ja	nein
Patienteninformation wurde durchgeführt		
Unterschiedene Einverständniserklärung des Patienten liegt vor		

Einschlusskriterien:

	ja	nein
≥ 18 Jahre		
LVEF ≤ 45 %		
SBAS		
AHI ≥ 15		
zentrale Schlafapnoe (mind. 50% Anteil am AHI)		

Ausschlusskriterien:

	ja	nein
< 18 Jahre		
eingeschränkt / nicht einwilligungsfähig		
obstruktive Schlafapnoe		
behandelte SBAS		
Herzschrittmacher/ Defibrillator		
Änderung der medikamentösen Therapie innerhalb der letzten 3 Monate		
Kardiale Intervention innerhalb des letzten Monats/der kommenden 3 Monate		

Pat.- ID:	
Pat.- Nr:	

Gruppe:

Datum:

Anamnese:

Name, Vorname:

Geburtsdatum:

Straße, Nr.:

Postleitzahl, Wohnort:

Geschlecht	[m/w]	
Größe	[cm]	
Alter	[Jahre]	
Gewicht	[kg]	

Vorerkrankungen:

	ja	nein
Arterielle Hypertonie		
Diabetes mellitus		
Vorderwandinfarkt		
Hinterwandinfarkt		
Herzinfarkt unbekannter Lokalisation		
Vorliegen prätibialer Ödeme		
Schilddrüsenerkrankungen		
Sonstige		

Welche?

		ja	nein
Koronare Herzerkrankung (KHK)	[Anzahl betroffener Gefäße]		
Vorliegen COPD	[Stadien nach Gold]		
Nikotinkonsum	[packyears]		
Alkoholabusus	[Menge täglich]		

Pat.- ID:	
Pat.- Nr:	

Gruppe:

Datum:

NYHA- Stadien:

NYHA I	keine Atemnot	
NYHA II	Atemnot bei schnellem Treppensteigen	
NYHA III	Atemnot bei langsamem Treppensteigen	
NYHA IV	Atemnot in Ruhe	

Bestehensdauer der Herzinsuffizienz: [Monate/ Jahre]

Ursachen der Herzinsuffizienz

ischämisch	
nicht- ischämisch	
unbekannt	

Vormedikation:

	Handelsname	Dosierung
ASS		
Thrombozytenaggregationshemmer (≠ ASS)		
Marcumar		
ACE- Hemmer		
AT1- Blocker		
Betablocker		
Digitalis		
Diuretika		
Aldosteronantagonist		
Nitrate		
Andere:		

Pat.- ID:	
Pat.- Nr:	

Gruppe:

Datum:

Blutdruckwerte

→ mittels Armmanschette

Datum/ RR:

systolischer Wert	[mmHg]	
diastolischer Wert	[mmHg]	

EKG

Datum/ EKG:

Sinusrhythmus		
Abolute Arrhythmie		
Rechtsschenkelblock		
Linksschenkelblock		
Herzfrequenz/ min.	[bpm]	
Atrioventrikuläre Überleitung (PQ)	[ms]	
Kammerdepolarisation (QRS)	[ms]	

Lagetyp:

LZ- EKG

Datum/ LZ-EKG:

Rhythmus	Sinusrhythmus	
	AA/ VHF	
	andere	

Rhythmusstörungen	ja		nein	
HF im Mittel (Schläge pro Minute, 20-200)	[Anzahl / min.]			
HF max (“)	[Anzahl / min.]			
HF min (“)	[Anzahl / min.]			

Pat.- ID:	
Pat.- Nr:	

Gruppe:

Datum:

AI aus EDRS		
SDNN (ms, 20- 500)	[ms]	
SDNNi (“)	[ms]	
SDANN (ms, 20-500)	[ms]	
SDANNi (“)	[ms]	
PNN50 (%, 1-99)	[%]	

Labor

Datum/ Labor:

Na ⁺	[mmol/l]	
K ⁺	[mmol/l]	
CK	[U/l]	
Krea	[mg/dl]	
GFR	[ml/min]	
Harnstoff	[mg/dl]	
Harnsäure	[mg/dl]	
Cholesterin ges	[mg/dl]	
HDL- Cholesterin	[mg/dl]	
LDL- Cholesterin	[mg/dl]	
Triglycerid	[mg/dl]	
Albumin	[g/l]	
CRP	[mg/dl]	
HbA1c	[%]	
BNP	[pg/ml]	
Homocystein	[µmol/l]	

Pat.- ID:	
Pat.- Nr:	

Gruppe:

Datum:

UKG

Datum/ UKG:

linksatrialer Durchmesser (LA)	[mm]	
interventrikuläre Septumdicke, sys	[mm]	
interventrikuläre Septumdicke, dias	[mm]	
linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser (LVESD)	[mm]	
linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD)	[mm]	
linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF)	[%]	
rechtsatrialer Durchmesser (RA)	[mm]	
rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (RVEDD)	[mm]	

Beurteilung:
(normal, unterer Normbereich, leicht/ mittel/ stark eingeschränkt)

Klappenbeurteilung:

Vitien:

MRT

Datum/ MRT:

Normalisiert (= auf KOF 1,8 m² bezogen)

linksventrikuläres enddiastolisches Volumen	[ml/m ²]	
linksventrikuläres endsystolisches Volumen	[ml/m ²]	
Rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen	[ml/m ²]	
Rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen	[ml/m ²]	
Auswurfraction	[%]	
Schlagvolumen	[ml/m ²]	
Herzzeitvolumen	[l/min/m ²]	
Muskelmasse	[g/m ²]	

Pat.- ID:	
Pat.- Nr:	

Gruppe:

Datum:

max. Auswurfrate	[EDV/sec]	
Zeit bis max. Auswurfrate	[msec]	
max. Füllrate	[EDV/sec]	
Zeit bis max. Füllrate	[msec]	

Myokarditis- Parameter:

gRE	(Normwert < 4)	
T2 SI Myokard/ SI Skelettmuskel	(Normwert < 1,9)	

Polysomnographie

Datum/ PSG:

Licht aus	[hh:mm:ss]	
Licht an	[hh:mm:ss]	

TST	[min]	
TIB	[min]	

OA	[Anzahl/ TST]	
ZA	[Anzahl/ TST]	
GA	[Anzahl/ TST]	
Hyp	[Anzahl/ TST]	
Apnoe- Hypopnoe- Index/ gesamt (GAHI)	[(OA+ZA+GA+Hyp)/ TST]	
Mittlere O ₂ - Sättigung (mean SaO ₂)	[%]	
Desaturierungsindex (TIB)	[n/h TIB]	
Dauer O ₂ - Sättigung < 80 %	[min]	
Dauer O ₂ - Sättigung < 90 %	[min]	
OA	[Anzahl/ TIB]	
ZA	[Anzahl/ TIB]	
GA	[Anzahl/ TIB]	
Hyp	[Anzahl/ TIB]	

Pat.- ID:	
Pat.- Nr:	

Gruppe:

Datum:

Apopnoe- Hypopnoe- Index/ gesamt (GAHI)	$[(OA+ZA+GA+Hyp)/ TIB]$	
Arousal- Index TIB	[n/h TIB]	
Anteil NREM 1 TST	[% TST]	
Anteil NREM 2 TST	[% TST]	
Anteil NREM 3/4 TST	[% TST]	
Anteil REM TST	[% TST]	
Schlafeffizienz	[%]	
Schlaflatenz	[min]	
PLMI TIB	[n/h TIB]	

VI. Literaturverzeichnis

- Al-Khatib, S. M., G. D. Sanders, et al. (2008). "Preventing tomorrow's sudden cardiac death today: Dissemination of effective therapies for sudden cardiac death prevention." American Heart Journal 156(4): 613-622.
- Alter, P., Rominger M. B., H. Rupp (2011). "Late Gadolinium Enhancement and Higher Risk of Arrhythmias Fibrosis or Increased Ventricular Wall Stress?" Journal of the American College of Cardiology 58(11): 1194-1194.
- Alter, P., H. Rupp, et al. (2008). "Assessment and relevance of ventricular wall stress in heart failure." European Heart Journal 29(18): 2316-2316.
- Alter, P., H. Rupp, et al. (2010). "A new method to assess ventricular wall stress in patients with heart failure and its relation to heart rate variability." International Journal of Cardiology 139(3): 301-303.
- Alter, P., H. Rupp, et al. (2008). "A new methodological approach to assess cardiac work by pressure-volume and stress-length relations in patients with aortic valve stenosis and dilated cardiomyopathy." Pflugers Archiv-European Journal of Physiology 455(4): 627-636.
- Alter, P., H. Rupp, et al. (2008). "B-type natriuretic peptide and wall stress in dilated human heart." Molecular and Cellular Biochemistry 314(1-2): 179-191.
- Alter, P., H. Rupp, et al. (2007). "Relation of B-type natriuretic peptide to left ventricular wall stress as assessed by cardiac magnetic resonance imaging in patients with dilated cardiomyopathy." Canadian Journal of Physiology and Pharmacology 85(8): 790-799.
- Alter, P., H. Rupp, et al. "Increased enddiastolic wall stress precedes left ventricular hypertrophy in dilative heart failure-Use of the volume-based wall stress index." (1874-1754 (Electronic)).
- Alter, P., J. Wagner, et al. (2013). "Influences of continuous positive airway pressure (CPAP) ventilation on cardiac function and left ventricular wall stress as assessed by cardiac magnetic resonance imaging." Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin 17(Suppl 1): 75-75.
- Arasteh K., B. H.-W., Bieber Ch. (2009). Duale Reihe- Innere Medizin. Thieme Verlag Stuttgart.
- Arzt, M. and T. D. Bradley (2006). "Treatment of sleep apnea in heart failure." American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 173(12): 1300-1308.
- Arzt, M., J. S. Floras, et al. (2007). "Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure - A post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP)." Circulation 115(25): 3173-3180.

- Arzt, M., M. Schulz, et al. (2005). "Nocturnal continuous positive airway pressure improves ventilatory efficiency during exercise in patients with chronic heart failure." Chest 127(3): 794-802.
- Becker, F., Fietze, Geissler, Happe,... (2009). "S3 Leitlinie- Nicht erholsamer Schlaf der DGSM." Springer Verlag.
- Becker, H. F., A. Jerrentrup, et al. (2003). "Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea." Circulation 107(1): 68-73.
- Bradley, T. D., R. M. Holloway, et al. (1992). "CARDIAC-OUTPUT RESPONSE TO CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE IN CONGESTIVE-HEART-FAILURE." American Review of Respiratory Disease 145(2): 377-382.
- Bradley, T. D., A. G. Logan, et al. (2005). "Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure." New England Journal of Medicine 353(19): 2025-2033.
- Bruns, A. (1999). Innere Medizin, Georg Thieme Verlag Stuttgart.
- Dickstein, K., A. Cohen-Solal, et al. (2008). "ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)." European Journal of Heart Failure 10(10): 933-989.
- Flachskampf, F. (2004). "Kursbuch Echokardiographie." 233. Thieme Verlag, Stuttgart.
- Gami, A. S., D. E. Howard, et al. (2005). "Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea." New England Journal of Medicine 352(12): 1206-1214.
- Herold, G. (2007). Innere Medizin.
- Heuschmid, M., Kuttner A. et al. (2003). "Left ventricular functional parameters using ECG-gated multidetector spiral CT in comparison with invasive ventriculography".
- Heuschmid, M., Rothfuss J. et al. (2005). "Left ventricular functional parameters: comparison of 16-slice spiral CT with MRI".
- Heuschmid, M., Rothfuss J. et al. (2006). "Assessment of left ventricular myocardial function using 16-slice multidetector-row computed tomography: comparison with magnetic resonance imaging and echocardiography".
- Hombach, V., N. Merkle, et al. (2011). "The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of patients with heart failure." Herz 36(2): 84-92.
- Hoppe, U. C., M. Bohm, et al. (2005). "Guidelines for therapy for chronic heart failure." Zeitschrift fur Kardiologie 94(8): 488-509.
- Hunt, S. A., W. T. Abraham, et al. (2005). "ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult." Circulation 112(12): E154-235.

- Javaheri, S., T. J. Parker, et al. (1998). "Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure - Types and their prevalences, consequences, and presentations." Circulation 97(21): 2154-2159.
- Karow and Lang (2011). Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
- Koehler, U., H. F. Becker, et al. (2003). "Why is obstructive sleep apnea (OSA) a cardiovascular risk factor?" Zeitschrift fur Kardiologie 92(12): 977-+.
- Koehler, U., Apelt S. et al. (2012). "Sleep disordered breathing and nonsustained ventricular tachycardia in patients with chronic heart failure".
- Koehler, U., Penzel T. et al. (2002). "Sleep apnea, autonomic dysfunction and cardiovascular morbidity".
- Koehler, U., Reinke C. et al. (2011). "Autonomic dysfunction and cardiac arrhythmia in patients with obstructive and central sleep apnea".
- La Rovere, M. T., J. T. Bigger, et al. (1998). "Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction." Lancet 351(9101): 478-484.
- Lang, R. M., M. Bierig, et al. (2005). "Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology." Journal of the American Society of Echocardiography 18(12): 1440-1463.
- Laribi, S., A. Aouba, et al. (2012). "Trends in death attributed to heart failure over the past two decades in Europe." European Journal of Heart Failure 14(3): 234-239.
- Linzbach, A. J. (1976). "Hypertrophy, hyperplasia and structural dilatation of the human heart." (0065-2326 (Print)).
- Mahnken Ah., Gunther R. W. et al. (2007, 2006, 2004). "Contrast-enhanced MR and MSCT for the assessment of myocardial viability", "Assessment of global left and right ventricular function using dual-source computed tomography (DSCT) in comparison to MRI: an experimental study in a porcine model", "The basics of left ventricular functional analysis with MRI and MSCT".
- Mehta, S., P. P. Liu, et al. (2000). "Effects of continuous positive airway pressure on cardiac volumes in patients with ischemic and dilated cardiomyopathy." American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 161(1): 128-134.
- Mirsky, I. (1969). "LEFT VENTRICULAR STRESSES IN INTACT HUMAN HEART." Biophysical Journal 9(2): 189-&.
- Moss, A. J., W. J. Hall, et al. (1996). "Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia." New England Journal of Medicine 335(26): 1933-1940.
- Narkiewicz, K., M. Kato, et al. (1999). "Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea." Circulation 100(23): 2332-2335.

- Narkiewicz, K., P. J. H. van de Borne, et al. (1998). "Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea." Circulation 98(8): 772-776.
- Narkiewicz, K., P. J. H. van de Borne, et al. (1998). "Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea." Circulation 97(10): 943-945.
- Naughton, M. T. (1996). "Impact of treatment of sleep apnoea on left ventricular function in congestive heart failure." Thorax 53: S37-S40.
- Naughton, M. T. (2006). "The link between obstructive sleep apnea and heart failure: underappreciated opportunity for treatment." Current heart failure reports 3(4): 183-188.
- Naughton, M. T., D. C. Benard, et al. (1995). "EFFECTS OF NASAL CPAP ON SYMPATHETIC ACTIVITY IN PATIENTS WITH HEART-FAILURE AND CENTRAL SLEEP-APNEA." American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 152(2): 473-479.
- Naughton, M. T., P. P. Liu, et al. (1995). "TREATMENT OF CONGESTIVE-HEART-FAILURE AND CHEYNE-STOKES RESPIRATION DURING SLEEP BY CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE." American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 151(1): 92-97.
- Naughton, M. T., M. A. Rahman, et al. (1995). "EFFECT OF CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE ON INTRATHORACIC AND LEFT-VENTRICULAR TRANSMURAL PRESSURES IN PATIENTS WITH CONGESTIVE-HEART-FAILURE." Circulation 91(6): 1725-1731.
- Santangeli, P., L. Di Biase, et al. (2010). "Meta-analysis: Age and Effectiveness of Prophylactic Implantable Cardioverter-Defibrillators." Annals of Internal Medicine 153(9): 592-W203.
- Schafer, H., U. Koehler, et al. (1995). "SLEEP-APNEA AND CARDIOVASCULAR RISK." Zeitschrift fur Kardiologie 84(11): 871-884.
- Schäfer, J. (1996). Schnarchen, Schlafapnoe und obere Luftwege, Thieme Verlag, Stuttgart.
- Sin, D. D., A. G. Logan, et al. (2000). "Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration." Circulation 102(1): 61-66.
- Steinhubl, S. R., B. A. Williams, et al. (2011). "Text and Data Mining of Longitudinal Electronic Health Records (EHRs) in a Primary Care Population Can Identify Heart Failure (HF) Patients Months to Years Prior to Formal Diagnosis Using the Framingham Criteria." Circulation 124(21).
- Svatikova, A., A. S. Shamsuzzaman, et al. (2004). "Plasma brain natriuretic peptide in obstructive sleep apnea." American Journal of Cardiology 94(4): 529-532.
- Tasci, S., R. Manka, et al. (2006). "NT-pro-BNP in obstructive sleep apnea syndrome is decreased by nasal continuous positive airway pressure." Clinical Research in Cardiology 95(1): 23-+.

- Wang, T. J., J. C. Evans, et al. (2003). "Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community." Circulation 108(8): 977-982.
- Young, T., M. Palta, et al. (1993). "THE OCCURRENCE OF SLEEP-DISORDERED BREATHING AMONG MIDDLE-AGED ADULTS." New England Journal of Medicine 328(17): 1230-1235.
- Young, T., E. Shahar, et al. (2002). "Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults - The sleep heart health study." Archives of Internal Medicine 162(8): 893-900.
- Zhang, L., Rominger, M. B., Figiel J. et al. (2011). "Enhancing same-day access to magnetic resonance imaging".

VII. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren Damen/Herren in Marburg:

Bahr	Lohoff	Westermann
Barth	Maier	Wulf
Bartsch	Maisch	
Basler	Moll	
Baum	Moosdorf	
Baumann	Mueller	
Becker	Müller	
Bien	Neubauer	
Czubayko	Oertel	
Daut	Opitz	
Fenner	Pagenstecher	
Fuchs- Winkelmann	Plant	
Görg	Renz	
Gress	Richter	
Grosse	Riße	
Grzeschnik	Ruchholtz	
Hassan	J. Schäfer	
Hertl	H. Schäfer	
Höffken	L. Schmidt	
Hofmann	Schofer	
Hoyer	Schrader	
Kann	Schratt	
Kircher	Seitz	
Klose	Sekundo	
Koehler	Vogelmeier	
Koolmann	Wagner	
Kühnert	Weihe	
Lill	Werner	

VIII. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich in den vergangenen Jahren unterstützt und begleitet haben und ohne die ich heute nicht dort wäre, wo ich bin.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Peter Alter, für die freundliche Überlassung dieses interessanten Themas. Ich danke ihm für die überaus gute Betreuung, vor allem beim Verfassen der schriftlichen Arbeit. Mit seiner fachlichen Kompetenz und seinen guten Ratschlägen war er mir immer eine gute Unterstützung.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Schäfer, der mir vor sechs Jahren den „Schubs“ in die richtige Richtung gab.

Ebenfalls bedanken möchte ich bei Frau Dr. rer. medic. Sandra Apelt für Ihre fachliche und moralische Unterstützung in der Zeit der Datenrekrutierung. Sie war mir jederzeit kompetente Ansprechpartnerin und eine große Hilfe auf der verzweifelten Suche nach geeigneten Patienten. Ich danke ihr für die freundschaftliche Zusammenarbeit!

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. med. Jörg Heitmann für die Mitarbeit an der Entwicklung der Thematik und der klinischen Umsetzung, die die Grundlagen für die Entwicklung dieser Arbeit waren.

Ich danke auch Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Köhler für die Bereitstellung von Schlaflabor und aller Arbeitsmaterialien in seiner Abteilung.

Bei Frau Prof. Dr. med. Marga B. Rominger bedanke ich mich recht herzlich dafür, dass sie mir alle Räumlichkeiten und Gerätschaften rund um das Kardio-MRT zur Verfügung gestellt hat.

Herrn Dr. med. Jens H. Figiel sei herzlich gedankt für die tatkräftige Unterstützung bei der Ausarbeitung und Verarbeitung der durch das Kardio-MRT gewonnenen Daten.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Walter Link und meinem „Mentor“, Herrn Dr. med. Thomas Thürauf, bedanken. Ihr habt meine Leidenschaft zur Kardiologie geweckt, habt mich geprägt und all die Jahre begleitet. Es ist eine tiefe Freundschaft entstanden!

Abschließend möchte ich ein ganz großes Dankeschön meiner Familie und Großeltern väterlicherseits aussprechen. Ihnen sei die vorliegende Dissertation von ganzem Herzen gewidmet.

Ohne ihre uneingeschränkte Unterstützung, das unendliche Vertrauen und ihre grenzenlose Liebe wäre ich nicht in der Position, in der ich mich heute befinde. Ihr habt mir in meinen Hochs und Tiefs des Medizinstudiums beigestanden, mich stets motiviert und mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden - in jeder Lebenslage. Auf Euch war immer Verlass! Ich möchte euch danken für alles, was ihr für mich getan habt!

Mein letzter Dank gilt meinem Verlobten, Todor Hristov. Er hat mich in jeder Situation, sei es zur Zeit der Dissertation oder bei der nervenaufreibenden Examensvorbereitung, „ertragen“ und unterstützt. Danke!